

République Algérienne Démocratique Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière

Département de Chimie

## **Mémoire de Master**

**Présenté par :**

**M<sup>me</sup> Kaouche Farah Chafika**

**Master**

**Filière : Chimie**

**Spécialité : Chimie des matériaux**

**ANALYSE STRUCTURALE/ACTIVITE BIOLOGIQUE D'UN DERIVE DE THIAZOLE PAR  
APPROCHE DE CHIMIE QUANTIQUE ET DE DYNAMIQUE MOLECULAIRE.**

Soutenu publiquement le 25/06/2023 devant le jury composé de :

<b>Dr MOUMENE Taqiyeddine (M.C.A)</b>	<b>Président</b>
<b>Dr LARABI Abdelkrim (M.C.B)</b>	<b>Examineur</b>
<b>Pr DRISSI Mokhtaria</b>	<b>Encadrant</b>

**UNIV.TIARET 2022-2023**

## **Remerciements :**

**Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Dieu pour m'avoir guidé tout au long de mon parcours académique et m'avoir donné la force et la persévérance nécessaires pour accomplir ce mémoire avec succès. Sa bénédiction et Sa grâce ont été des sources inestimables de soutien et d'inspiration.**

**Je souhaite également adresser mes remerciements les plus sincères à ma formidable encadrante, le Pr. Drissi Mokhtaria, pour ses conseils et son expertise. Votre guidance éclairée, et votre disponibilité ont été essentielles dans l'élaboration de ce mémoire. Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à mon examinateur, le Dr. Larabi Abdelkrim, pour son évaluation minutieuse et ses commentaires constructifs qui ont contribué à améliorer la qualité de mon mémoire. Votre expertise et votre engagement envers l'excellence académique ont été une source d'inspiration pour moi. Je tiens à vous remercier également d'avoir accepté d'examiner mon travail.**

**Je souhaite également exprimer ma gratitude envers le président du jury, le Dr. Moumen Taqyedine, pour son rôle dans l'évaluation de mon mémoire et pour sa contribution précieuse lors de la soutenance. Votre expertise et votre intérêt pour mes travaux ont été grandement appréciés. Je tiens à exprimer ma gratitude envers Monsieur le Directeur de Laboratoire de Synthèse et Catalyse Belarbi ElHabib pour son soutien précieux et son expertise qui ont contribué à la réussite de ma recherche au sein du laboratoire de synthèse et catalyse.**



## Dédicaces :

Je dédie ce travail à ma tante Zahra, qui m'a élevé et a toujours été présente pour moi tout au long de mon parcours. Ton amour, ton soutien inconditionnel et tes encouragements constants ont été des moteurs essentiels dans mes efforts pour atteindre mes objectifs académiques.

Mes remerciements vont à ma mère et mon père, mes plus grands champions, pour leur amour, leur confiance et leur soutien indéfectibles. Votre encouragement constant, vos conseils avisés et votre confiance en mes capacités m'ont permis d'aller de l'avant malgré les défis et de réaliser ce mémoire avec succès.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tous mes amis, mes collègues et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon parcours académique. Vos encouragements, vos discussions stimulantes et votre soutien moral ont été inestimables.

Mes sincères remerciements vont à toutes les personnes mentionnées ci-dessus, ainsi qu'à toutes les autres qui ont contribué à ma réussite académique d'une manière ou d'une autre. Votre soutien et votre encouragement ont été essentiels pour moi, et je suis honorée de vous avoir à mes côtés tout au long de ce voyage.

## Liste des abréviations

**DFT:** Density Functional Theory.

**HF:** Hartree fock.

**AM1:** Austin Model 1.

**PM3:** Parameterized Model 3.

**MND:** Modified Neglect of Diatomic Overlap.

**MP2:** Møller-Plesset second order perturbation theory  
**CCSD:** Coupled Cluster Singles and Doubles.

**G2:** Gaussian2.

**G3:** Gaussian3.

**BBB:** Blood Brain Barrier.

**HOMO:** High Occupied Molecular Orbital.

**LUMO:** Low Occupied Molecular Orbital.

## Liste des figures :

Figure I.1 : Elongation d'une liaison moléculaire.....	8
Figure I.2 : Flexion de deux atomes liés à un atome.....	9
Figure I.3 : Démonstration d'un mouvement de torsion dans une molécule.....	9
Figure I.4 : Schéma représentatif de mécanisme de docking moléculaire.....	15
Figure II.1 : Coordonnées des distances interatomiques.....	18
Figure II.2 : Angle de valence entre 3 atomes.....	18
Figure II.3 : Représentatif de l'angle de torsion d'une liaison chimique.....	19
Figure II.4 : Vibration de déformation et d'élongation.....	19
Figure II.5 : Vibration d'élongation symétrique et asymétrique.....	20
Figure II.6 : Vibration de déformation symétrique et asymétrique.....	20
Figure II.7 : Relation de données entre gaussian09 et gaussview.....	25
Figure III.1 : Schéma de la réaction de hanzstch.....	28
Figure III.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de hanztch.....	28
Figure III.3 : Réaction de synthèse de Gabriel.....	28
Figure III.4: Mécanisme réactionnel de synthèse de Gabriel.....	29
Figure III.5 : Réaction de synthèse de Cook-Heilbron.....	29
Figure III.6 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Cook-Heilbron.....	29
Figure III.7 : Réaction de synthèse de Dubs.....	30
Figure III.8 : Mécanisme réactionnel de synthèse de Dubs.....	30
Figure III.9 : Structure des composés 4l et 4m respectivement.....	32
Figure III.10 : Benzothiazoles inhibiteurs de a-amylase.....	33
Figure III.11 : Benzothiazoles inhibiteurs de glucosidase.....	33
Figure IV.1 : Structure 2d de la molécule étudiée.....	35
Figure IV.2 : Structure 3D de la molécule étudiée après optimisation par Gaussian 09W BL3LYP/6-31G.....	36
Figure IV.3 : Région de diagnostic et région «empreinte digitale».....	39
Figure IV.4 : Spectre FT-IR obtenu par Gaussian 09W.....	39
Figure IV.5 : Interaction orbitales moléculaire HOMO-LUMO.....	42
Figure IV.6 : Surface de potentiel électrostatique.....	43
Figure V.1 : Confirmation 1e du ligand dans l'enzyme MTCP.....	52
Figure V.2 : Conformation 1e du ligand dans l'enzyme hexokinase.....	54
Figure V.3 : Graphe RMSD obtenu du complex lig-MTCP.....	55
Figure V.4 : Graphe RMSF obtenu du complex lig-MTCP.....	55

Figure V.5 : Liaison intermoleculaire lig-MTCP.....56

## Liste des tableaux :

Tableau IV.1 : Les longueurs des liaisons optimisées par Gaussian 09W.....	35
Tableau IV.2 : Les angles de valence des liaisons optimisées par Gaussian09W.....	36
Tableau IV.3 : Les angles de torsion des liaisons optimisées par Gaussian09W.....	37
Tableau IV.4 : Fréquence et modes de vibrations.....	40
Tableau IV.5 : Charges mulliken des atomes.....	43
Tableau IV.6 : Grandeurs de transfert électroniques obtenues.....	44
Tableau V.1 : Propriétés physicochimiques prédites par ADMEP.....	47
Tableau V.2 : Solubilité dans l'eau prédites par ADMEP.....	48
Tableau V.3 : Les différentes perméations de la molécule prédites par ADMEP.....	49
Tableau V.4 : La vérification des lois d'aptitude médicamenteuse par ADMEP.....	49
Tableau V.5 : Filtre de virtual screening par ADMEP.....	50
Tableau V.6 : Activité biologique prédite par BioOnline.....	50
Tableau V.7 : Résultats de l'amarrage moléculaire lig-MTCP.....	51
Tableau V.8 : Résultats de l'amarrage moléculaire lig-hexokinase.....	58



# Sommaire

Liste des abréviations .....	
Liste des figures : .....	
Liste des tableaux : .....	
Introduction Générale : .....	2
Chapitre 1 : Revue bibliographique sur la modélisation moléculaire.....	4
I.1. Introduction : .....	5
I.2 Modélisation moléculaire : .....	5
I.2.1 Méthodes quantiques : .....	5
I.2.1.1. Méthode Hückel : .....	5
I.2.1.2 Méthode ab initio : .....	6
I.2.1.3 Méthode semi-empirique : .....	6
I.2.1.4 Méthode de densité fonctionnelle : .....	6
I.2.2 Mécanique Moléculaire : .....	7
I.2.2.1 Le champ de force : .....	8
I.2.2.2 Energie d'élongation : .....	8
I.2.2.3 Energie de flexion : .....	9
I.2.2.4 Energie de torsion : .....	9
I.2.2.5 Energie d'interaction entre atomes non liés : .....	10
I.2.2.6 Energie de Van der Waals : .....	10
I.2.2.7 Les interactions électrostatiques : .....	10
I.2.2.8 Liaison hydrogène : .....	11
I.2.3 Dynamique moléculaire : .....	12
I.2.3.1 Dynamique moléculaire newtonienne : .....	12
I.2.3.2 Dynamique moléculaire Langevin LD : .....	13
I.2.3.3 Mise en œuvre de dynamique moléculaire : .....	13
I.2.3.4 Limites de la dynamique moléculaire : .....	14
I.3 L'amarrage moléculaire « Docking Moléculaire » : .....	14
I.3.1 L'amarrage rigide : .....	15
I.3.2 L'amarrage semi-flexible : .....	15
I.3.3 L'amarrage flexible : .....	15
Chapitre 2 : L'analyse structurale et ses outils. ....	16
II.1 Introduction : .....	17
II.2 L'analyse structurale des molécules : .....	17
II.2.1 Caractéristiques des liaisons chimiques : .....	17

II.3 Analyse vibrationnelle de la molécule : .....	19
II.3.1 Modes de vibration moléculaire : .....	19
II.3.1.1 Vibration de valence « stretching » : .....	20
II.3.1.2 Vibration de déformation « bending » : .....	20
II.4 La surface de potentiel électrostatique : .....	20
II.5 L'approximation des orbitales frontières : .....	21
II.6 Logiciels de l'analyse structurale : .....	21
II.6.1 Gaussian : .....	21
II.6.2 Calcul avec Gaussian : .....	22
II.6.3 Niveaux de théories disponibles dans Gaussian : .....	22
II.6.7 GaussView : .....	23
Chapitre 3 : Dérivés des thiazoles, synthèse et intérêts. ....	24
III.1. Introduction : .....	25
III.2. Les méthodes de synthèse des thiazoles : .....	25
III.2.1 Synthèse de Hantzsch : .....	25
III.2.2 Synthèse de Gabriel : .....	26
III.2.3 Synthèse de Cook-Heilbron : .....	27
III.2.4 Synthèse de Dubs : .....	28
III.3 Intérêt biologique des dérivés de thiazoles : .....	28
III.3.1 Activité antimicrobienne : .....	29
III.3.2 Activité anti tumeur : .....	29
III.3.3 Activité diurétique : .....	29
III.3.4 Activité antivirale : .....	30
III.3.5 Activité antidiabétique : .....	30
Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion .....	32
IV.1 Introduction : .....	33
IV.2 Méthodes de calcul : .....	33
IV.3 Résultats et discussion : .....	34
IV.3.1 Optimisation de la géométrie : .....	34
IV.3.2 Analyse vibrationnelle : .....	37
IV.3.3 Orbitales moléculaires de frontières (FMO) : .....	39
IV.3.4 Charges de Mulliken : .....	40
IV.3.5 Le potentiel électrostatique (ESP) : .....	41
IV.3.6 Le potentiel d'ionisation : .....	42
IV.4 Conclusion : .....	42

Chapitre 5 : Aptitude médicamenteuse, résultats et discussion. ....	44
V.1 Introduction :.....	45
V.2 Aptitude médicamenteuse (ADMET) : .....	45
V.3 Amarrage moléculaire (Molecular Docking) :.....	48
V.3.1 L'inhibition de l'enzyme de muramoyltetrapeptide carboxypeptidase :.....	48
V.3.1.1 Résultats de l'amarrage moléculaire :.....	49
V.3.2 Stimulation d'hexokinase : .....	50
V.3.2.1 Résultats de l'amarrage moléculaire :.....	51
V.4 Simulation de dynamique moléculaire : .....	52
V.5 Conclusion : .....	54
Conclusion Générale : .....	57
Bibliographie :.....	58
A.1 Protein Data Bank (PDB).....	72

# **Introduction générale**

## **Introduction Générale :**

La recherche de nouvelles possibilités de traitement a toujours été une composante de la recherche qui s'est révélée essentielle pour améliorer la santé de l'homme. Des maladies potentiellement mortelles telles que le cancer et le diabète constituent également un danger persistant pour la santé humaine. En conséquence, la recherche sur la découverte de médicaments reste le problème le plus difficile de la communauté scientifique. Les difficultés rencontrées dans l'identification, le développement et la certification de nouvelles entités chimiques ne se limitent pas seulement à la complexité de la recherche, mais sont également souvent chronophages et coûteuses.

La modélisation moléculaire est l'un des outils qui s'est avéré être un changeur de jeu pour relever les défis de la recherche sur le développement de médicaments. Bien que la modélisation moléculaire soit un vaste domaine, les trois composants les plus largement utilisés de la modélisation informatique sont l'amarrage moléculaire, la simulation MD et la prédiction ADMET, qui se sont avérés essentiels pour faciliter l'identification des pistes pour les tests expérimentaux in vitro et in vivo.[1]

Les composés hétérocycliques sont des molécules organiques abondantes qui jouent un rôle important dans les industries pharmaceutiques et de la santé. Les dérivés de thiazole ont été liés à une variété d'actions pharmacologiques. Pour ne citer que quelques-uns de leurs effets, ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antidiabétiques, anticancéreuses, antibactériennes et anti-VIH.[2]

Nous nous sommes concentrés sur une molécule de thiazole inspirée d'un dérivé de thiazole [3] pour laquelle nous proposons une substitution. Ce manuscrit est divisé en cinq chapitres :

Le premier chapitre de ce mémoire aborde en profondeur les idées et la méthodologie de la modélisation moléculaire, jetant les bases des phases suivantes. L'accent mis dans le deuxième chapitre est principalement sur les techniques numériques d'analyse structurale, qui permettent l'exploration et la compréhension des traits et des propriétés des molécules analysées. Le troisième chapitre fournit un aperçu bibliographique complet des dérivés du thiazole, mettant en évidence leurs utilisations et leurs promesses dans divers domaines. Les résultats de l'analyse structurale de la molécule étudiée sont détaillés dans le quatrième chapitre, offrant des informations importantes sur sa structure tridimensionnelle et ses interactions moléculaires. Enfin, le cinquième chapitre se concentre sur un examen in-silico complet de la molécule de

## Introduction générale

thiazole en question, en appliquant des techniques de simulation informatique pour prévoir ses caractéristiques physico-chimiques et évaluer son potentiel médicinal.

# **Chapitre 1 : Revue bibliographique sur la modélisation moléculaire**

## **I.1. Introduction :**

Les chercheurs qui s'intéressent à la structure et à la réactivité des molécules utilisent la modélisation moléculaire.

Comprendre ce qui se passe lors d'un changement physique, chimique ou biologique est rendu possible par la compréhension de la structure architecturale moléculaire. Il peut également être possible de prévoir ces transitions. Lorsque les structures sont visibles, la compréhension et la prédiction sont grandement facilitées.

La forme et les propriétés thermodynamiques d'une molécule la définissent correctement. La représentation doit refléter toutes ces caractéristiques. Le principal défi est de savoir comment représenter une molécule à l'écran aussi proche que possible de la "réalité".

## **I.2 Modélisation moléculaire :**

L'étude de la modélisation moléculaire est aujourd'hui fréquemment associée à la recherche et à la synthèse de nouveaux composés chimiques. La modélisation moléculaire est une technique qui permet non seulement la représentation de propriétés chimiques et de réactions, mais également la manipulation de modèles bi ou tridimensionnels de structures.[4]

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab-initio ou semi-empirique, etc.) pour déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et pour évaluer la physico-chimie.

Le but de la modélisation moléculaire est de prédire la structure et la réactivité de molécules ou de systèmes moléculaires. Il existe trois types de méthodes de modélisation moléculaire :

- Les méthodes quantiques. (MQ)
- La mécanique moléculaire. (MM)
- La dynamique moléculaire. (DM)

### **I.2.1 Méthodes quantiques :**

#### **I.2.1.1. Méthode Hückel :**

La méthode de Hückel, également connue sous le nom de HMO (Hückel's Molecular Orbitals), a été proposée par Erich Hückel en 1930 et est utilisée pour calculer les énergies des orbitales



## Chapitre I : Revue bibliographique sur la modélisation moléculaire.

moléculaires électroniques dans les systèmes d'hydrocarbures conjugués tels que le benzène, l'éthylène et le buta-1,3-diène. Plus tard, il a été appliqué à des molécules conjuguées avec des atomes autres que le carbone, comme la pyridine, le pyrrole et le furane. La limitation de cette méthode est qu'elle n'est applicable qu'aux hydrocarbures conjugués.[5]

### **I.2.1.2 Méthode ab initio :**

Parce qu'elle prend en compte tous les électrons de l'atome, cette méthode est lente et nécessite des ordinateurs puissants. Elle est plus rigoureuse et permet une bonne approximation de l'équation de Schrödinger, c'est pourquoi elle est limitée aux petits systèmes (moins de dix atomes, lourds en général).[5]

Cette méthode se divise en deux classes[6] :

- a. Méthode Hartree-Fock.
- b. Méthodes Post Hartree-Fock.

### **I.2.1.3 Méthode semi-empirique :**

Les méthodes semi-empiriques ont été largement utilisées au début des calculs de chimie quantique et elles continuent d'être utiles pour le traitement chimique quantique de systèmes exigeants en termes de calcul.[6]

Les méthodes semi-empiriques utilisent le même cadre théorique que la méthode ab initio, mais elles visent à gagner du temps en ignorant ou en se rapprochant des intégrales à deux électrons chronophages. Ces intégrales peuvent être ajustées à des données expérimentales ou elles peuvent être remplacées par des expressions analytiques mais approximatives. Contrairement aux méthodes ab initio, les calculs semi-empiriques nécessitent la paramétrisation de tous les éléments du système moléculaire. [6]

### **I.2.1.4 Méthode de densité fonctionnelle :**

Thomas et Fermi ont démontré en 1920 que l'énergie d'un gaz d'électrons homogène est proportionnelle à sa densité électronique [7]. En 1964, Hohenberg et Kohn ont proposé de généraliser cette approche à tout système électronique [8]. Ces derniers démontrent que l'énergie totale  $E$  d'un système d'interaction de spin non polarisé dans un potentiel externe est une fonctionnelle distincte de la densité électronique ( $\rho$ ).

## I.2.2 Mécanique Moléculaire :

« Mécanique moléculaire », ce terme fait actuellement référence à une méthode de calcul qui permet de calculer des résultats de géométrie d'énergie moléculaire à l'aide de la mécanique classique. Le terme « mécanique moléculaire » est apparu pour la première fois en 1930.[9]

Mais a émergé dans les années 1960, lorsque les ordinateurs sont devenus plus accessibles et plus efficaces. Les méthodes de mécanique moléculaire permettent le calcul des propriétés structurales et thermodynamiques de systèmes moléculaires de milliers d'atomes[10]. Les électrons ne sont pas explicitement traités comme ils le seraient dans un calcul de mécanique quantique, mais les atomes sont représentés par des masses ponctuelles chargées reliées par des ressorts.[11]

L'approximation de Born-Oppenheimer affirme que les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux. Bien que la mécanique moléculaire soit une méthode non quantique, elle est impliquée dans les grands systèmes.[12]

La mécanique moléculaire est analogue aux modèles tige et boule. Un calcul MM aboutit à un arrangement de noyaux qui minimise la somme de toutes les contributions énergétiques ; ses résultats concernent principalement la géométrie et l'énergie du système. L'idée principale derrière cette méthode est de créer un modèle mathématique, le "FORCE FIELD", qui représente le plus précisément possible les variations d'énergie potentielle en sélectionnant les fonctions énergétiques et les paramètres qu'elles contiennent, en utilisant la géométrie moléculaire. [11]

Le but de la mécanique moléculaire est de calculer l'énergie potentielle d'une molécule (ou d'un système de molécules) à partir des coordonnées atomiques :

$$E_p = f(r_1, r_2, \dots, r_n) \quad \mathbf{1.1}$$

Où

$r_i$  est le vecteur de position de l'atome  $i$ .

La mécanique moléculaire utilise les approximations suivantes :

Chaque atome est considéré comme une particule.

L'atome est modélisé comme une sphère rigide avec un rayon et une charge donnée.

Les énergies sont calculées à l'aide de formules mécaniques classiques.

### I.2.2.1 Le champ de force :

L'énergie potentielle  $E_p$  est calculée à l'aide d'un modèle empirique dans lequel le système est constitué de « boules » (atomes) et de « bâtonnets » (molécules) (liens). Les interactions entre atomes sont divisées en deux parties : intramoléculaires (énergies de déformation harmoniques des liaisons, des angles et des dièdres) et intermoléculaires (interactions entre atomes "non liés") (c'est-à-dire séparés par plus de deux connexions).[11]

$$E_{p \text{ tot}} = E_{p \text{ liante}} + E_{p \text{ nonliante}} \quad \mathbf{1.2}$$

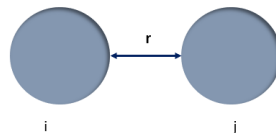
$E_{p \text{ tot}}$  dépend de  $3N$  variables ( $N$  étant le nombre d'atomes de la molécule) :  $E_{\text{tot}}(XN) = E_{\text{tot}}(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2, \dots, x_N, y_N, z_N)$ .

L'énergie de liaison attire les atomes maintenus ensemble par pas plus de deux ou trois liaisons covalentes. Il est divisé en plusieurs termes [13] :

$$E_{p \text{ liante}} = E_{\text{stretching}} (\text{déformation des liaisons}) + E_{\text{bending}} (\text{déformation des angles}) + E_{\text{torsion}} (\text{déformation des angles dièdres}) \quad \mathbf{1.3}$$

### I.2.2.2 Energie d'élongation :

Les liaisons entre les atomes d'une structure moléculaire s'allongent ou se raccourcissent fréquemment.



**Figure 0I.1 Elongation d'une liaison moléculaire.**

La loi de « Hooke » de l'allongement du ressort régit cette déformation en première approximation. Elle peut ainsi être associée à l'énergie d'allongement suivante :

$$E(L) = \frac{1}{2}[K_1(L - L_0)^2] \quad \mathbf{1.4}$$

Où :

$K_1$  : est la constante d'élongation ou constante de Hooke.

$L_0$  : la longueur de la liaison de référence.

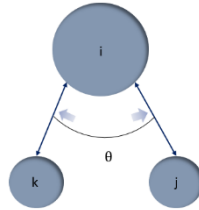
$L$  : la longueur de la liaison dans le modèle.

Tous ces termes d'élongation sont additionnés et appliqués à toutes les liaisons de la molécule. Pour les grandes déformations, un terme cubique  $(L-L_0)^3$  est généralement ajouté. Le calcul de

cette énergie nécessite donc la connaissance d'au moins deux paramètres indissociables,  $K_1$  et  $L_0$ , qui représentent un sous-ensemble du champ de force.

### I.2.2.3 Energie de flexion :

L'énergie de déformation des angles de valence est représentée par l'énergie de flexion. Ce terme est dérivé de l'angle  $\theta$  formé par trois atomes liés de manière covalente.



**Figure I.2 : Flexion de deux atomes liés à un atome.**

Elle est calculée à partir d'un oscillateur harmonique comme le montre l'équation suivante :

$$E_{\text{flexion}} = \sum k_{\theta} (\theta - \theta_0) \quad 1.5$$

$K_{\theta}$  : constante de flexion.

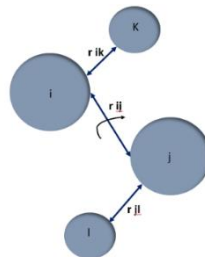
$\theta_0$  : angle de valence de référence.

$\theta$  : angle de valence dans la molécule.

Le couple  $\{ K_{\theta}, \theta_0 \}$  représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

### I.2.2.4 Energie de torsion :

La torsion est définie comme une rotation autour d'une seule liaison. L'énergie potentielle est exprimée en fonction de l'angle de rotation (angle dièdre).



**Figure I.3: Démonstration de mouvement de torsion dans une molécule.**

Le

terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1 + \cos\phi) + V_2(1 - \cos 2\phi) + V_3(1 + \cos 3\phi)] \quad 1.6$$

Où :

$V_1, V_2, V_3$  sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

### **I.2.2.5 Energie d'interaction entre atomes non liés :**

Les deux derniers termes sont utilisés pour traduire les interactions d'atomes liés de manière non covalente ; seuls les atomes séparés par plus de trois liaisons sont considérés comme capables d'interactions non liées. Ce choix est justifié par le fait que les interactions entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons sont adéquatement décrites par des termes de déformation de longueur de liaison et d'angles formés par deux liaisons covalentes.

### **I.2.2.6 Energie de Van der Waals :**

Le potentiel de Lennard-Jones, qui traduit les interactions de Van Der Waals, est le quatrième terme de la fonction énergétique. Il est composé d'un terme répulsif en  $r_{ij}^{-12}$  qui représente le principe d'exclusion de Pauli ainsi que la répulsion internucléaire à courte portée. Il comprend également un terme attractif en  $r_{ij}^{-6}$  qui représente les interactions dipolaires causées par les fluctuations des nuages électroniques de chacun des atomes (forces de Londres).

$$E_{ij} = \sum_{i>j} \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} \quad 1.7$$

Où :

$r_{ij}$  : La distance entre les deux atomes.

$A_{ij}$  et  $B_{ij}$  : constantes de Van Der Waals.

La distance de contact ou distance optimale entre deux atomes, c'est-à-dire la distance à laquelle l'énergie de Van Der Waals est la plus petite, est égale à la somme de leurs rayons de Van Der Waals.[11]

### **I.2.2.7 Les interactions électrostatiques :**

Les interactions électrostatiques peuvent être extrêmement importantes dans certains cas, en particulier dans les molécules contenant deux hétéroatomes ou plus. Meyer et al. [10] proposé d'inclure un terme électrostatique pour les hydrocarbures. Il peut être calculé en utilisant les charges atomiques ou les moments dipolaires de chaque liaison.

En premier lieu :

Chapitre I : Revue bibliographique sur la modélisation moléculaire.

$$E(e) = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12}^{-1} \quad \mathbf{1.8}$$

Où :

D : constante diélectrique locale du milieu.

$q_1 q_2$ : charges partielles atomiques des atomes 1,2

$d_{12}$ : distance interatomique.

En second lieu :

$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r^{-3} \quad \mathbf{1.9}$$

Où :

r : distance entre les milieux des deux liaisons.

$\mu_1, \mu_2$  : représentent respectivement les moments dipolaires des deux liaisons.

X: l'angle entre les deux vecteurs moments.

$a_1, b_2$ : angles formés respectivement entre  $\mu_1$  et r et  $\mu_2$  et r.

### **1.2.2.8 Liaison hydrogène :**

Les liaisons hydrogène sont formées par des interactions électrostatiques (70%) et Van Der Waals (50%), entre un atome électronégatif (généralement un atome d'oxygène ou d'azote) portant une seule paire d'électrons et un atome électronégatif portant un atome d'hydrogène.

Pour rendre compte de la directivité des liaisons hydrogène, plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développées. Actuellement, les fonctions les plus couramment utilisées pour exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont fréquemment simplifiées[10] :

La fonction 1 :

$$E_h = \frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^{10}} \quad \mathbf{1.10}$$

La fonction 2 :

$$E_h = \frac{A'}{r_{ij}^{12}} - \frac{B'}{r_{ij}^6} \quad \mathbf{1.11}$$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène.

### **I.2.3 Dynamique moléculaire :**

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation informatique qui simule l'évolution en fonction du temps, ou la trajectoire, d'une molécule en utilisant les principes classiques de la mécanique newtonienne. [14]

Nous essayons de simuler les mouvements intramoléculaires en dynamique moléculaire afin de pouvoir les voir en temps réel[5]. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum ou au passage d'un minimum d'énergie à un autre. D'importantes barrières énergétiques peuvent être surmontées si le système est pratiquement alimenté avec suffisamment d'énergie.[14]

#### **I.2.3.1 Dynamique moléculaire newtonienne :**

La dynamique moléculaire classique (MD) est basée sur la mécanique newtonienne et étudie la trajectoire de chaque particule dans le temps pour déterminer les propriétés d'un ensemble d'atomes ou de particules. Les lois de la mécanique classique sont appliquées aux atomes qui ont été assimilés à une masse ponctuelle à cet effet. En conséquence, nous résolvons simultanément les équations classiques du mouvement pour tous les atomes I d'un système[15]:

$$\vec{f}_i = m_i \cdot \vec{a}_i \quad \mathbf{1.12}$$

Où :

$\vec{f}_i$  est la somme des forces exercées sur l'atome i.

$m_i$  est la masse de l'atome i.

$\vec{a}_i$  est l'accélération de l'atome i.

Les forces s'exerçant sur l'atome i sont obtenues à partir des lois de la mécanique moléculaire mentionnées précédemment.

L'intégration des équations du mouvement doit être réalisée numériquement, en choisissant un pas de temps fini  $\Delta t$  et en rapprochant les équations différentielles par des équations aux différences finies.[16]

A partir de ces calculs, l'ordinateur prédit les nouvelles positions, vitesses et forces de toutes les particules à l'instant  $t + \Delta t$  pour pouvoir simuler le comportement d'un matériau : par exemple, mouvement et réarrangement des atomes/défauts...

### I.2.3.2 Dynamique moléculaire Langevin LD :

Le potentiel  $U(r_N)$  associé au processus détermine complètement la dynamique d'un système macromoléculaire. Ce potentiel est presque toujours une approximation du véritable potentiel physique pour des raisons informatiques et pratiques. L'objectif de la dynamique stochastique (aléatoire) est de combler l'écart entre le potentiel réel et approximatif.[17]

Dans ce cadre, chaque particule est supposée être influencée par le potentiel  $U(r_N)$  et un bain de chaleur formé par les particules  $N-1$  restantes. Dans des conditions générales, en utilisant la théorie de Mori-Zwanzig [17] (le même résultat peut être obtenu en supposant que chaque particule est couplée minimalement à un bain de chaleur harmonique formé par les autres particules), les particules obéissent à l'équation de Langevin généralisée (GLE)[18]:

$$m_i \cdot \overline{a_i} = -\nabla U(r) dr - \gamma_i \cdot m_i \cdot v(r) dr + \sqrt{2\gamma_i \cdot k_B \cdot T \cdot m_i} \cdot dW(t) \quad \mathbf{1.13}$$

Où :

$m_i$  est la masse de l'atome  $i$ .

$U(r)$  est le potentiel qui exerce sur l'atome  $i$ .

$v(r)$  est la vitesse de l'atome  $i$ .

$W(t)$  est un vecteur de processus de Wiener standards indépendants.

$k_B$  est la constante de Boltzmann.

$T$  est la température du bain de Langevin.

Ces équations correspondent à un ensemble à température constante.

$\gamma_i$  correspond au coefficient de friction de la particule  $i$ .

### I.2.3.3 Mise en œuvre de dynamique moléculaire :

Le calcul DM est généralement divisé en trois étapes :

**La thermalisation :** est le processus de chauffage du système à la température requise (généralement 300 K) [19].

**Équilibrage :** Il s'agit d'une étape critique dans la stabilisation de la température du système, et il y aura des échanges importants d'énergie potentielle et cinétique[20].



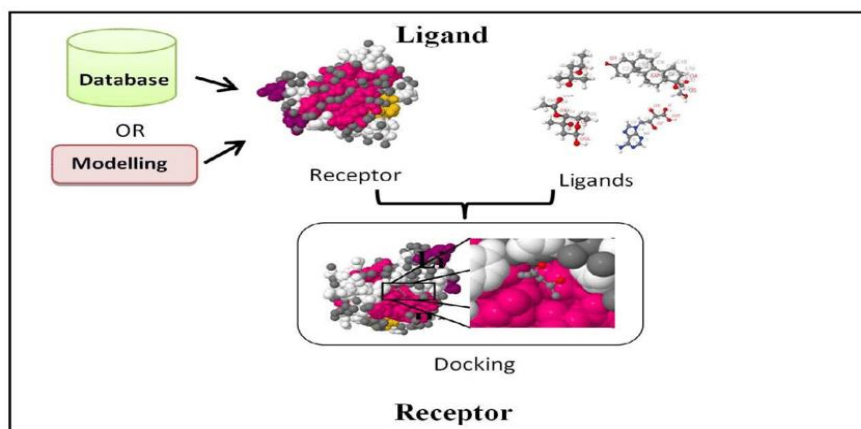
**Dynamique ou Production :** Il s'agit d'une étape très utile dans le processus de simulation, car la conformation peut être enregistrée toutes les 0,05 ou 0,1 ps [20].

### I.2.3.4 Limites de la dynamique moléculaire :

La dynamique moléculaire est un outil efficace pour étudier les phénomènes biologiques au niveau atomique. Comme tout outil, il a des limites lorsqu'il est utilisé dans des conditions optimales. La paramétrisation du champ de force nécessite l'utilisation de constantes mesurées empiriquement, qui peuvent différer d'un programme à l'autre[21] et les équations basées sur la somme des différentes contributions énergétiques ne permettent pas toujours d'expliquer le comportement du système étudié[22].

### I.3 L'amarrage moléculaire « Docking Moléculaire » :

L'amarrage est une technique de modélisation moléculaire qui prédit la direction préférée d'une molécule à une autre lorsqu'elles sautent l'une vers l'autre pour former un composé stable. Le sens de rotation peut être porté pour prédire la force d'implication ou l'affinité de liaison liant deux molécules entre elles, par exemple, en fonction du score.[23]



**Figure I.4: Schéma représentatif de mécanisme de docking moléculaire.**

L'objectif de l'amarrage moléculaire est d'obtenir une conformation optimisée à la fois pour la protéine et le ligand et la direction fondamentale entre la protéine et le ligand afin que l'énergie libre de la méthode générale soit minimisée.[24]

La simulation de docking moléculaire est principalement basée sur l'association ligand-protéine qui peut être considérée comme rigide, flexible ou semi-flexible. Cela se fait en comparant les

prédictions d'un ensemble représentatif de complexes « ligands » à partir de bases de données de protéines (Protein Data Bank : PDB, en anglais).

### **I.3.1 L'amarrage rigide :**

La recherche de la conformation optimale (stable) se limite au positionnement, en listant toutes les rotations et translations possibles du ligand à l'intérieur du site d'interaction, et en attribuant les valeurs d'énergie appropriées. Le ligand et le récepteur (protéine) sont considérés comme deux entités rigides.[25]

### **I.3.2 L'amarrage semi-flexible :**

Le système moléculaire est divisé en deux parties : une partie souple contenant le ligand et les résidus souples du site actif, et une partie rigide contenant le reste de la protéine sans le ligand. Les programmes d'amarrage les plus efficaces sont semi-flexibles. Ils utilisent des méthodes de recherche stochastiques, telles que les méthodes de Monte Carlo et les méthodes évolutionnaires basées sur des algorithmes génétiques.[25]

### **I.3.3 L'amarrage flexible :**

Cette méthode considère indirectement la flexibilité totale de la protéine en diminuant certains termes de répulsion. Cela permet au ligand de s'infiltrer légèrement à la surface des protéines, qui se déforment et changent de conformation au cours des réactions enzymatiques pour s'adapter au ligand, formant des interactions spécifiques et sans gênes stériques, permettant la formation de liaisons hydrogène.[26]

## **Chapitre 2 : L'analyse structurale et ses outils.**

## II.1 Introduction :

L'application de méthodes théoriques et informatiques à des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique est connue sous le nom de modélisation moléculaire [27]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et rapides à mettre en œuvre, ou elles peuvent être extrêmement complexes et prendre des centaines d'heures de temps informatique, même sur un supercalculateur.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à une étude structurale théorique de la molécule dérivée de thiazole, qui est utilisée dans le traitement de plusieurs maladies comme les mycoses, le diabète... etc[28].

## II.2 L'analyse structurale des molécules :

L'optimisation de la géométrie est un nom pour la procédure qui tente de trouver la configuration d'énergie minimale de la molécule. La procédure calcule la fonction d'onde et l'énergie à une géométrie de départ, puis procède à la recherche d'une nouvelle géométrie d'une énergie inférieure. Ceci est répété jusqu'à ce que la géométrie d'énergie la plus basse soit trouvée. La procédure calcule la force sur chaque atome en évaluant le gradient (dérivée première) de l'énergie par rapport aux positions atomiques.[29]

L'optimisation géométrique des molécules consiste à minimiser l'énergie totale d'une molécule pour trouver la conformation la plus stable (c'est-à-dire l'arrangement spatial).

### II.2.1 Caractéristiques des liaisons chimiques :

Une liaison covalente se forme lorsque deux atomes (C, H, O, N, etc.) partagent deux électrons, chaque atome fournissant un électron. Ces deux électrons forment ce qu'on appelle une liaison (sigma).

La situation est sensiblement différente dans le cas d'une double liaison puisqu'une nouvelle liaison doit être ajoutée en plus de l'actuelle ; cette nouvelle connexion est connue sous le nom de liaison (pi). Deux électrons sont également utilisés dans la connexion.

Soit  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  et  $\Delta z$  les différences de coordonnées entre les atomes A et B.

La longueur de la liaison peut être simplement calculée en plaçant l'origine du réseau en A, comme indiqué dans l'image ci-dessous.

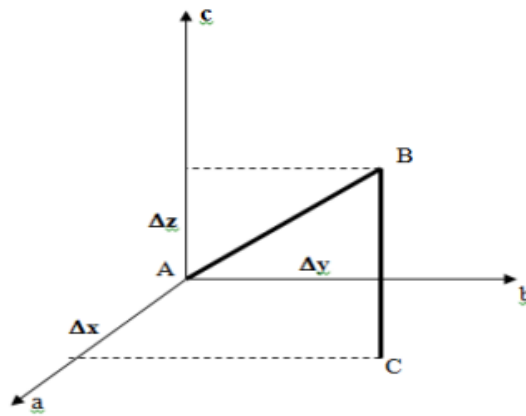


Figure II.2 : Coordonnées des distances interatomiques.

$\overrightarrow{AB}$  sera le vecteur du réseau direct de coordonnées relatives  $\Delta x$ ,  $\Delta y$ ,  $\Delta z$  et de coordonnées absolues  $a\Delta x$ ,  $b\Delta y$ ,  $c\Delta z$ .

La longueur de liaison AB est donnée par

$$AB^2 = a^2\Delta x^2 + b^2\Delta y^2 + c^2\Delta z^2 + 2ab \Delta x\Delta y \cos \gamma + 2bc\Delta y\Delta z \cos \alpha + 2ca\Delta z\Delta x \cos \beta \quad 2.1$$

Par conséquent, la longueur de la liaison est la distance moyenne entre les noyaux de deux atomes liés par une liaison chimique, et cette dernière correspond au minimum d'énergie potentielle.

Elle est également connue sous le nom de distance d'équilibre des liaisons.

L'angle formée entre 3 atomes est appelé angle de valence.

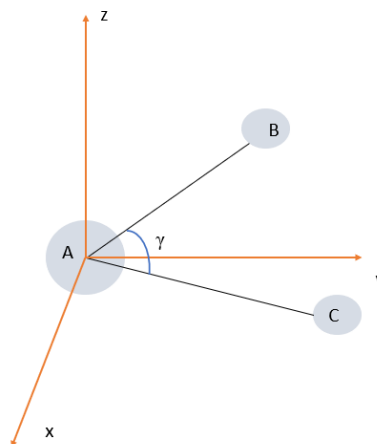


Figure II.2: Angle de valence entre 3 atomes.

L'angle de valence  $\hat{BAC} = \gamma$  est donnée par :

$$\cos \gamma = \frac{a \Delta x_B \Delta x_C + b \Delta y_B \Delta y_C + c \Delta z_B \Delta z_C}{AB \ AC} \quad 2.2$$

La 3<sup>ème</sup> caractéristique de la liaison chimique dans une molécule est l'angle de torsion  $\phi$

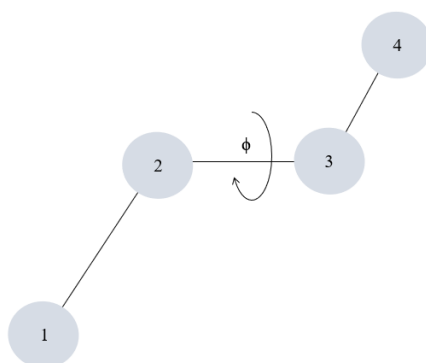


Figure II.3 : Représentatif de l'angle de torsion d'une liaison chimique.

### II.3 Analyse vibrationnelle de la molécule :

La chimie computationnelle donne des informations sur les mouvements des atomes, comme la spectroscopie d'absorption infrarouge (IR), qui est basée sur le principe de l'interaction matière-rayonnement et produit un mouvement vibrationnel dans la molécule du système à l'étude. Le programme gaussien 09W, que nous utiliserons, renseigne en effet sur la fréquence et le mode de vibration de chaque liaison de la molécule.

#### II.3.1 Modes de vibration moléculaire :

Les liaisons de la molécule étudiée vibreront à la suite de l'impact d'une impulsion électromagnétique. L'étude de ces vibrations est à la base de l'analyse infrarouge. Celles-ci sont transformées en bandes vibratoires visibles sur le spectre[30]. Il existe deux sortes de vibrations :

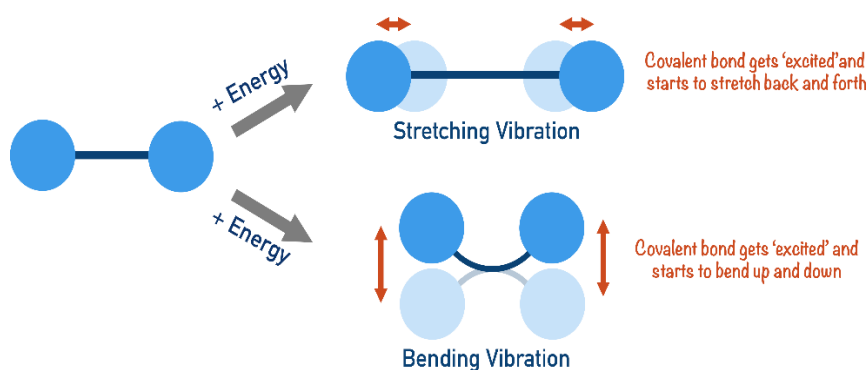


Figure II.4 : Vibration de déformation et d'élongation.

### II.3.1.1 Vibration de valence « stretching » :

Il existe deux formes de vibration de valence, ou stretching (en anglais). Il sera alors envisageable d'assister à une vibration de valence symétrique (qui conduit au développement d'une bande sur le spectre IR) et à une vibration de valence antisymétrique (qui conduit à la formation d'une autre bande sur le spectre IR) pour une même fonctionnelle regroupement.[30]



Figure II.5: Vibration d'élongation symétrique et asymétrique.

### II.3.1.2 Vibration de déformation « bending » :

Lorsque l'angle produit par deux liaisons fluctue, la vibration de déformation (bending en anglais) se produit. Il existe alors quatre modes de vibration. Il existe deux modes de vibration dans le plan (symétrique et antisymétrique) et deux modes de vibration hors plan (symétrique et antisymétrique).[30]



Figure II.6 : Vibration de déformation symétrique et asymétrique.

## II.4 Le potentiel électrostatique :

Le potentiel électrostatique donne accès à plusieurs informations d'une part, puisque la réactivité d'une molécule est intimement liée aux phénomènes l'interaction électrostatique, la connaissance du potentiel électrostatique autour de la molécule permettra d'évaluer sa capacité à interagir avec d'autre fonction chimique. Il s'agit d'un point important dans le cadre d'étude

## Chapitre 2 : L'analyse structurale et ses outils.

de processus nucléophile ou électrophiles, ou de reconnaissances intermoléculaires, comme par exemple entre une protéine et son ligand. [31]

Le potentiel électrostatique  $V(\vec{r})$  est défini par l'énergie coulombienne entre une densité de charge  $\rho(\vec{r}')$  et un proton situé au point  $\vec{r}$  [31] :

$$V(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|} d^3\vec{r}' \quad 2.3$$

### II.5 L'approximation des orbitales frontières :

L'approche par perturbation est une instance spécifique de l'approximation orbitale frontière. On peut distinguer parmi les orbitales moléculaires (OM), deux types d'orbitales. HOMO et LUMO sont respectivement les acronymes de highest occupied molecular orbital, en français HO (pour Haute Occupée) et lowest unoccupied molecular orbital. Ces orbitales spécifiques sont nommées "orbitale frontières".[32]

L'utilité de cette approximation est de déterminer la conformation la plus stable de la molécule, la conformation la plus réactive et les anomalies structurales, ces trois notions dépendent de l'interaction entre l'orbitale moléculaire la plus occupée et l'OM la moins occupée par les électrons (interaction HOMO-LUMO), on parle donc de l'énergie de GAP.[32]

La conformation est stable si l'énergie de gap est minimisée.[32]

La conformation est réactive si l'énergie de gap est maximisée.[32]

### II.6 Logiciel de l'analyse structurale :

#### II.6.1 Gaussian :

GAUSSIAN est un logiciel de chimie numérique développé par John Pople et publié pour la première fois en 1970[33]. Il a depuis été mis à jour régulièrement.

L'utilisation par Pople des orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant les orbitales de Slater a inspiré le nom. Cela a aidé au développement de la chimie computationnelle, en particulier des méthodes ab initio telles que Hartree-Fock. Les droits de Gaussian étaient à l'origine détenus par l'Université Carnegie-Mellon, puis par Gaussian, Inc.



## II.6.2 Calcul avec Gaussian :

Logiciel Gaussian associé à son interface gaussview permet de calculer les grandeurs suivantes de la molécule étudiée :

1. Coordonnées atomiques de la molécule optimisée
2. Paramètres optimisés : distances et angles atomiques
3. Valeurs propres HOMO/LUMO (Hartrees)
4. Charges atomiques Mulliken.
5. Moments dipolaires.
6. Fréquences harmoniques (nombres d'onde)
7. Masses réduites (amu)
8. Constantes de force
9. Intensités IR
10. Intensités Raman.
11. Thermochimie : Température, pression, isotopes utilisés, masse moléculaire, énergie thermique, capacité calorifique molaire à volume constant (CV), entropie (S), énergie Libre (somme des Énergies Libres électroniques et thermiques), enthalpie (somme des enthalpies électroniques et thermiques).[34]

Par défaut, plusieurs valeurs thermodynamiques sont calculées lors d'une analyse vibrationnelle. Vous pouvez modifier les paramètres thermochimiques (température, pression, etc.) en écrivant `Freq=ReadIsotopes` dans la section `Route`. Les valeurs obtenues sont basées sur des hypothèses de gaz parfaits.[34]

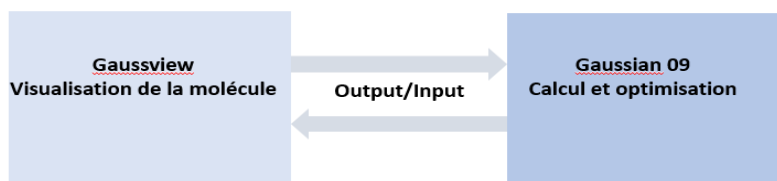
## II.6.3 Niveaux de théories disponibles dans Gaussian :

- Semi-empirique : AM1, PM3, MND, ...
- Théorie de la fonctionnelle de la densité, ...
- Ab initio : HF, MP2, CCSD, CCSD(T), ...
- Hybride : G2, G3, ...

## II.6.7 GaussView :

Interface graphique pour Gaussian 09W, il sert à :

- Simuler et construire le système moléculaire étudié.
- Choix de calcul et de base de calcul de Gaussian 09.
- Examiner graphiquement les résultats.



**Figure II.7 : Relation de données entre Gaussian 09 et Gaussview.**

# **Chapitre 3 : Dérivés des thiazoles, synthèse et intérêts.**

### **III.1. Introduction :**

Les thiazoles sont un exemple d'hétérocycle azole. Ce sont des hétérocycles aromatiques à cinq chaînes avec un atome de soufre et un atome d'azote. Les thiazoles, leurs dérivés et isomères ont suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années en raison de leurs nombreuses utilisations dans des domaines tels que les sensibilisants agrochimiques, industriels et photographiques.[35]

Chimie et biologie, ces deux domaines s'avèrent très utiles et indispensables dans le domaine de la pharmacie. En effet, la découverte de nouveaux principes actifs repose sur ces deux domaines. Les dérivés de thiazole sont des hétérocycles bien connus en chimie médicinale. Ils se sont avérés être un modèle universel trouvé dans une variété de composés médicinaux pharmacologiquement pertinents tels que la lurasidone, le sulfathiazole, le ritonavir et d'autres.

Ils ont été bien reconnus par la communauté scientifique et a été documenté pour avoir un large éventail de fonctions biologiques. Les thiazoles ont été considérés comme un cadre fascinant pour produire de nouveaux composés avec une puissance accrue et une toxicité réduite, ainsi que le profil pharmacocinétique approprié, pour lutter contre le développement de la résistance aux médicaments parmi les candidats thérapeutiques actuels à travers le monde[36].

Sur les articles scientifiques pertinents, différents dérivés de thiazoles sont susceptibles d'avoir une activité biologique antimicrobienne[37], antioxydante[38], anti VIH[39]..etc.

Ce chapitre est axé sur les hétérocycles de thiazoles.

### **III.2. Les méthodes de synthèse des thiazoles :**

Il existe plusieurs méthodes de synthèse des dérivés de thiazoles dû à leur importance dans le domaine de la chimie médicinales, on en cite :

#### **III.2.1 Synthèse de Hantzsch :**

La méthode de cette synthèse implique la condensation et la cyclisation entre  $\alpha$ -halo carbonyle et des dérivés de thio urée ou de thioamide la préparation de thiazoles avec des groupements alkyles ou aryles dans les positions 2,4 ou 5 (voire la figure III.1).[40]

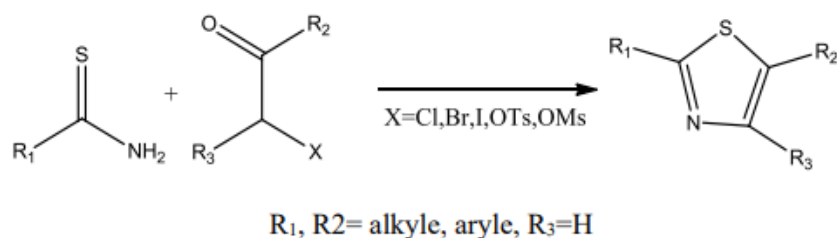


Figure III.1 : Schéma de la réaction de Hantzsch.

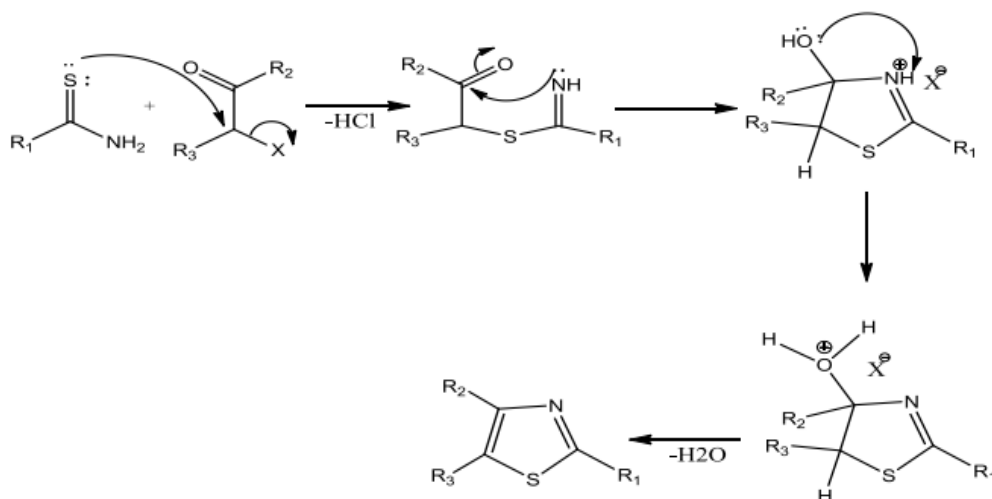


Figure III.2 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de Hantzsch.

### III.2.2 Synthèse de Gabriel :

Cette synthèse implique le traitement de α-acylamino cétones avec quantité stœchiométrique de P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> pour synthétiser les thiazoles substitués par des groupes alkyle, aryle ou alcoxy en positions 2 ou 5 ou 2,5.[41], [42]

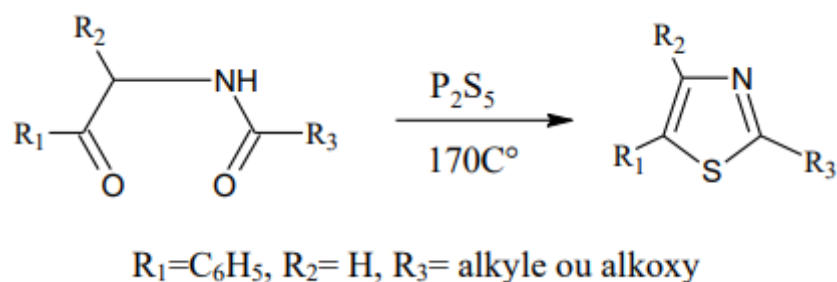


Figure III.3 : réaction de synthèse de Gabriel.

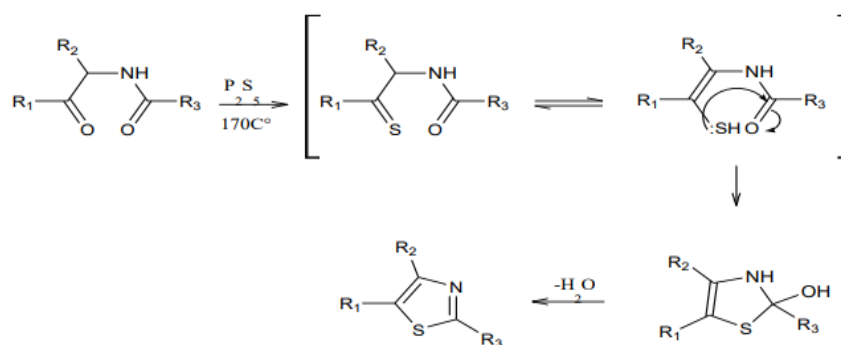


Figure III.4 : mécanisme réactionnel de synthèse de Gabriel.

### III.2.3 Synthèse de Cook-Heilbron :

Cette réaction se fait par l'attaque nucléophile d'atome d'azote d'aminonitrile sur l'atome de carbone thioamide pour former l'intermédiaire thioamide suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour finalement avoir le produit aromatique 5-amino thiazole avec de bon rendement.[43]

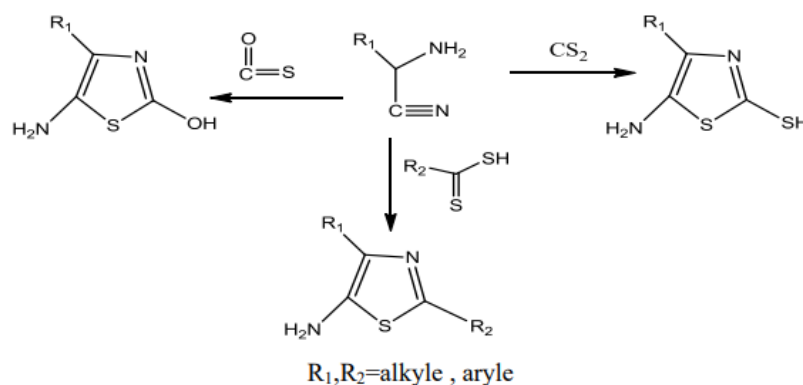


Figure III.5 : réaction de synthèse de Cook-Heilbron.

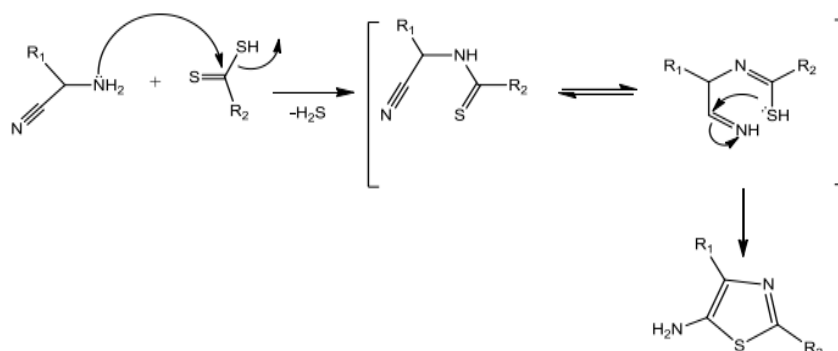
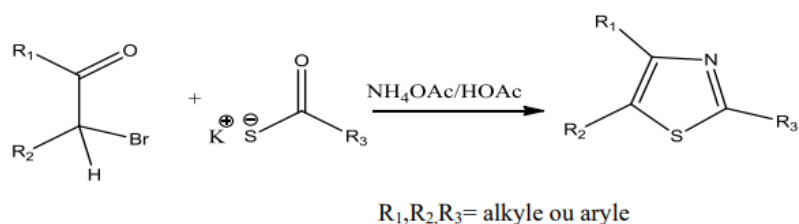


Figure III.6 : mécanisme réactionnel de synthèse de Cook-Heilbron.

### III.2.4 Synthèse de Dubs :

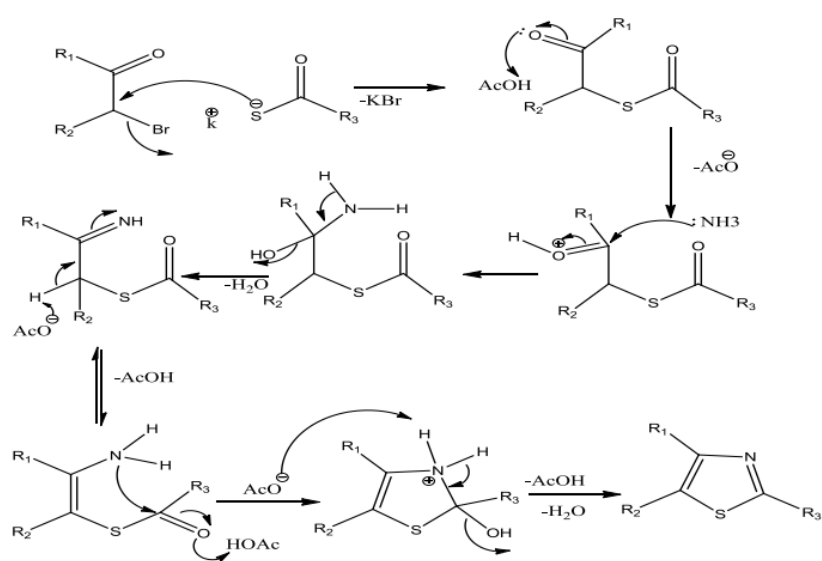
Cette synthèse est faite par une réaction d'alkylation-cyclisation des bromures de propargyle disponible dans le commerce avec la thio-urée en présence d'une quantité stœchiométrique de  $K_2CO_3$  et sous irradiation micro-ondes (300W.10 min) conduisant aux 2- aminothiazoles avec de rendement élevé.

**Réaction :**



**Figure III.7 : réaction de synthèse de Dubs.**

**Mécanisme réactionnel :**



**Figure III.8 : mécanisme réactionnel de synthèse de Dubs.**

### III.3 Intérêt biologique des dérivés de thiazoles :

Les dérivés de thiazole figurent parmi les hétérocycles utilisés pour la lutte contre plusieurs maladies. Leurs différentes activités biologiques sont listées ci-dessous :

### **III.3.1 Activité antimicrobienne :**

Divers composés bioactifs contenant des chaînes de thiazole ont été produits avec succès par des chercheurs au cours des dernières décennies et sont maintenant utilisés dans la pratique clinique pour traiter un large éventail de maladies et de troubles infectieux.

L'étude in vitro faite par Lino C et Al a montré que l'activité antifongique de certains nouveaux thiazoles d'hydrazine est efficace contre les espèces cliniquement significatives de *Candida* et de *Cryptococcus*. [44]

Des dérivés de thiazoles ont été testés pour leur activité antibactérienne dans [45] où le composé 18 a montré une forte activité antibactérienne contre les deux bactéries gram-positive et gram-négative bactéries.

### **III.3.2 Activité anti tumeur :**

Les thiazoles sont une famille de composés organiques qui a fait l'objet de recherches pour leurs effets anticancéreux potentiels. Certaines recherches suggèrent que les thiazoles peuvent perturber de nombreux processus cellulaires impliqués dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses, notamment la division cellulaire, l'angiogenèse (le développement de nouveaux vaisseaux sanguins) et la mort cellulaire.

Liao M et al ont étudié l'activité biologique de 15 dérivés de thiazoles contre des cellules tumorales, leurs résultats ont montré que (inhibiteur de croissance HL-60/KYSE-30/A549/BGC-823/HePG2/ MCF-10A cellules), 7 de ces composés ont présenté une activité anti tumeur élevée. [46]

### **III.3.3 Activité diurétique :**

Aldo Andreani et al ont synthétisé 13 imidazo différemment substitués et testé leur activité diurétique in vivo (rats et chiens), les résultats montrent que les composés 4l et 4m ont un effet diurétique très élevé. Une activité diurétique puissante est confirmée pour le composé 4l et 4m C6 [47]



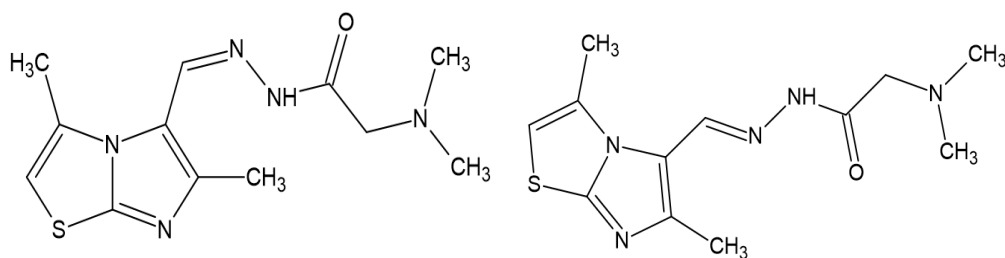


Figure III.9 : structure des composés 4l et 4m respectivement.

### III.3.4 Activité antivirale :

Xie D et Al ont étudié l'activité antivirale d'une série de dérivés de thiazoles in vivo, leurs résultats révèlent qu'à 500 g/mL plusieurs composés avaient de puissants effets curatifs et préventifs contre le virus de la mosaïque du tabac (TMV). En particulier, les composés diéthyl [(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-ylamino)(phényl)méthyl]phosphonate (4b), diéthyl [(6-méthoxybenzo[d]thiazol-2-ylamino)(thiophén-2-yl Le )méthyl]phosphonate (4j) et le diphényl [(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-ylamino)(4-méthoxyphényl)méthyl]phosphonate (4q) ont présenté des activités antivirales remarquables par rapport à la ribavirine contre le TMV et le PVY. Le diphényl [(6-fluorobenzo[d]thiazol-2-ylamino)(4-méthoxyphényl)méthyl]phosphonate (4q) a montré une efficacité curative et protectrice contre le virus Y de la pomme de terre (PVY).[48]

### III.3.5 Activité antidiabétique :

Vijay S. Patil et Al ont étudié l'activité biologique de plusieurs composés de benzothiazoles synthétisés pour l'inhibition de  $\alpha$ -amylase glucosidase présente dans le pancréas, le foie et les intestins. Les résultats finaux de leur étude montrent que les benzothiazoles dans la figure III.10 présente une inhibition prometteuse de  $\alpha$ -amylase, tandis que les composés dans la figure III.11 sont selon les résultats des inhibiteurs de glucosidase.[49]

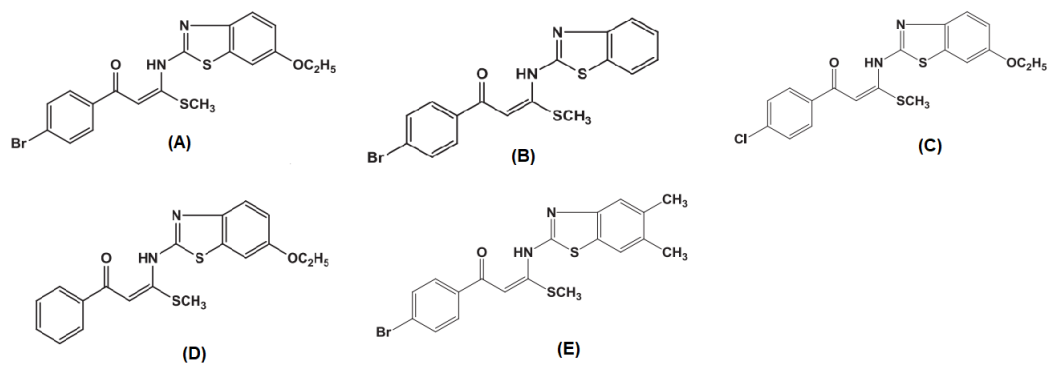


Figure III.10 : Benzothiazoles inhibiteurs de  $\alpha$ -amylase.

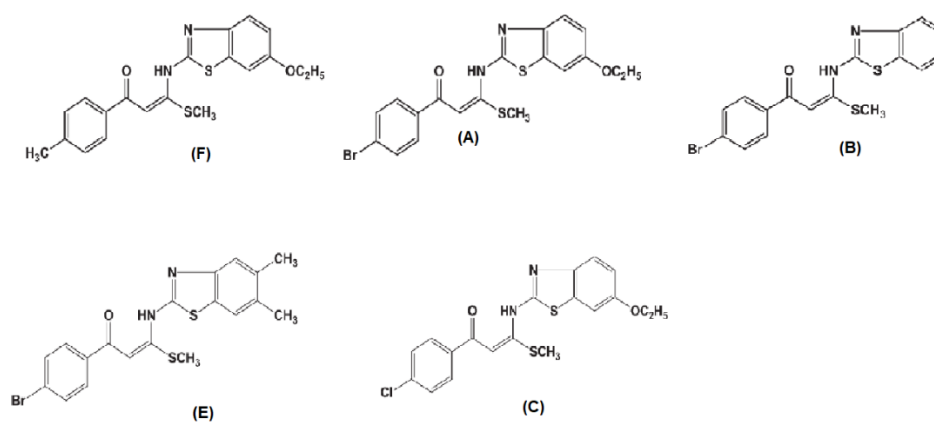


Figure III.11 : Benzothiazoles inhibiteurs de glucosidase.

# **Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion**

## IV.1 Introduction :

Pendant de nombreuses années, l'objectif principal de la chimie et de la pharmacie a été le développement de nouveaux produits chimiques et médicaments (en fait, à la Renaissance et au XVI<sup>e</sup> siècle, la conception de remèdes médicaux était considérée comme la tâche principale de l'alchimie et de la chimie naissante)[50]. Jusqu'à récemment, la création de médicaments était un effort entièrement expérimental, comprenant des essais jusqu'à ce qu'un composé présentant les qualités requises soit créé. Au cours des dernières décennies, la conception est devenue plus dépendante des connaissances issues de la chimie computationnelle[51]. En raison de la nécessité d'une précision extrêmement précise, le secteur pharmaceutique a fait l'utilisation la plus complète et la plus sophistiquée de la chimie computationnelle (conception de médicaments assistée par ordinateur)[52].

Ce chapitre est dédié à l'analyse structurale de la molécule pour déterminer les longueurs de liaisons, les angles de valence et de torsion, la charge nette atomique, laplacien, la densité, le potentiel électrostatique, les propriétés énergétiques et l'électrophilité de la molécule.

## IV.2 Méthodes de calcul :

Les géométries et les propriétés des liaisons sont prédites par la méthode DFT (Density Functional Theory) en utilisant Gaussview et Gaussian 09W[53] avec les paramètres suivants :

- Base 6-31G.
- Méthode Ground-State potentiel B3LYP.

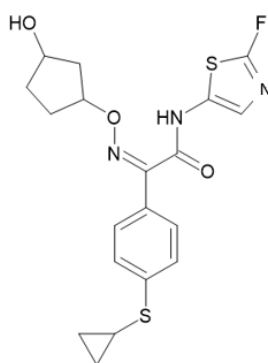
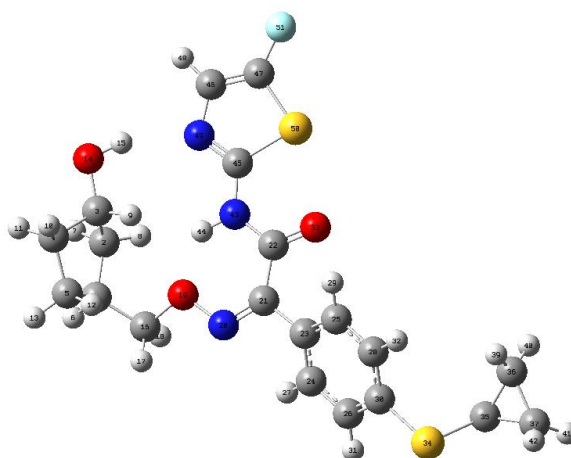


Figure IV.1 : Structure 2D de la molécule étudiée.

### IV.3 Résultats et discussion :

#### IV.3.1 Optimisation de la géométrie :

Nous avons optimisé complètement la géométrie du produit chimique du titre dans notre effort. Les caractéristiques structurales optimisées du composé du titre, telles que déterminées par la méthode DFT indiquées dans le tableau IV.1, correspondent au système de numérotation atomique illustré dans la figure IV.2. L'approche B3LYP donne des paramètres géométriques proches des données expérimentales.



**Figure IV.2 : Structure 3D de la molécule étudiée après optimisation par Gaussian 09W B3LYP/6-31G.[53]**

**Tableau IV.1 : Longueurs des liaisons optimisées par Gaussian09W.**

Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)
C1, C2	1.5587	C24, H27	1.0835
C2, C3	1.5446	C25, C28	1.397
C2, H8	1.0953	C25, H29	1.081
C3, C4	1.5319	C26, C30	1.4008
C3, O14	1.4384	C28, C30	1.4001
C4, C5	1.5473	C28, H32	1.0836
C4, H10	1.0938	C30, S34	1.8556
C4, H11	1.0973	S34, C35	1.8688
C5, H12	1.0976	C35, C36	1.5132
C5, H13	1.0946	C35, C37	1.5135
O14, H15	0.9854	C35, H38	1.0841
C16, O19	1.4847	C36, C37	1.5199
O19, N20	1.4358	C36, H39	1.0844
N20, C21	1.3078	N43, H44	1.0215
C21, C22	1.5094	N43, C45	1.3806
C21, C23	1.4896	C45, N49	1.3137
C22, O33	1.2534	C45, S50	1.8321
C22, N43	1.3801	C46, C47	1.3528

## Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion

C23, C24	1.4086	C46, H48	1.0787
C23, C25	1.4085	C46, N49	1.3979
C24, C26	1.3956	C47, F51	1.3677

**Tableau IV.1 : Les angles de valence des liaisons optimisées par Gaussian 09W.[53]**

Atome	Angle de valence	Atome	Angle de valence
C2, C1, C5	104.8988	C24, C23, C25	118.7874
C2, C1, H6	110.0008	C23, C24, C26	120.7501
C2, C1, C16	113.0032	C23, C24, H27	119.1856
C5, C1, H6	109.8362	C26, C24, H27	120.0629
C5, C1, C16	113.6421	C23, C25, C28	120.342
H6, C1, C16	105.5023	C23, C25, H29	120.1531
C1, C2, C3	104.3339	C28, C25, H29	119.5046
C1, C2, H7	110.9226	C24, C26, C30	120.0404
C1, C2, H8	113.3757	C24, C26, H31	120.208
C3, C2, H7	107.2621	C30, C26, H31	119.7512
C3, C2, H8	113.324	C25, C28, C30	120.3967
H7, C2, H8	107.4961	C25, C28, H32	119.7357
C2, C3, C4	102.7177	C30, C28, H32	119.8654
C2, C3, H9	109.7371	C26, C30, C28	119.6761
C2, C3, O14	113.8187	C26, C30, S34	119.5841
C4, C3, H9	107.6512	C28, C30, S34	120.7241
C4, C3, O14	113.1752	C30, S34, C35	100.6981
H9, C3, O14	109.4205	S34, C35, C36	121.0756
C3, C4, C5	102.487	S34, C35, C37	117.3259
C3, C4, H10	112.7652	S34, C35, H38	112.2269
C3, C4, H11	108.7617	C36, C35, H38	118.4392
C5, C4, H10	113.3028	C37, C35, H38	118.3192
C5, C4, H11	111.5303	C35, C36, H39	118.2427
H10, C4, H11	107.9138	C35, C36, H40	117.6118
C1, C5, C4	105.7748	C37, C36, H39	117.5661
C1, C5, H12	109.666	C37, C36, H40	119.0246
C1, C5, H13	111.7247	H39, C36, H40	114.1248
C4, C5, H12	109.7866	C35, C37, H41	117.7636
C4, C5, H13	112.7221	C35, C37, H42	117.9817
H12, C5, H13	107.1675	C36, C37, H41	119.2966
C3, O14, H15	106.6863	C36, C37, H42	117.5475

## Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion

C1, C16, H17	112.7402	H41, C37, H42	114.0413
C1, C16, H18	111.7419	C22, N43, H44	117.1289
C1, C16, O19	108.4212	C22, N43, C45	125.0982
H17, C16, H18	109.4426	H44, N43, C45	117.7529
H17, C16, O19	107.2742	N43, C45, N49	122.6703
H18, C16, O19	106.9505	N43, C45, S50	122.2174
C16, O19, N20	110.3671	N49, C45, S50	115.1109
O19, N20, C21	115.6995	C47, C46, H48	125.8757
N20, C21, C22	128.2186	C47, C46, N49	114.3462
N20, C21, C23	113.8081	H48, C46, N49	119.7775
C22, C21, C23	117.9328	C46, C47, S50	112.999
C21, C22, O33	121.0281	C46, C47, F51	127.2339
C21, C22, N43	118.0589	S50, C47, F51	119.766
O33, C22, N43	120.9062	C45, N49, C46	112.6845
C21, C23, C24	119.037	C45, S50, C47	84.8589
C21, C23, C25	122.1153		

**Tableau IV.2 : Les angles de torsion des liaisons optimisées par Gaussian 09W.[53]**

Atomes	Angle de torsion	Atomes	Angle de torsion	Atomes	Angle de torsion	Atomes	Angle de torsion
C5, C1, C2, C3	19.5771	H8, C2, C3, C4	-163.6715	C23, C21, C22, N43	-177.7883	C26, C30, S34, C35	101.8653
C5, C1, C2, H7	-95.6109	H8, C2, C3, H9	-49.39	N20, C21, C23, C24	33.8146	C28, C30, S34, C35	-79.5809
C5, C1, C2, H8	143.3319	H8, C2, C3, O14	73.602	N20, C21, C23, C25	-143.3246	C30, S34, C35, C36	80.2899
H6, C1, C2, C3	137.6447	C2, C3, C4, C5	44.3575	C22, C21, C23, C24	-144.0583	C30, S34, C35, C37	150.4139
H6, C1, C2, H7	22.4568	C2, C3, C4, H10	166.5211	C22, C21, C23, C25	38.8025	C30, S34, C35, H38	-67.589
H6, C1, C2, H8	-98.6004	C2, C3, C4, H11	-73.8199	C21, C22, N43, H44	-1.4197	S34, C35, C36, H39	-1.3405
C16, C1, C2, C3	-104.7401	H9, C3, C4, C5	-71.4352	C21, C22, N43, C45	-179.7493	S34, C35, C36, H40	-144.9074
C16, C1, C2, H7	140.0719	H9, C3, C4, H10	50.7284	O33, C22, N43, H44	177.6354	H38, C35, C36, H39	144.6209
C16, C1, C2, H8	19.0147	H9, C3, C4, H11	170.3874	O33, C22, N43, C45	-0.6943	H38, C35, C36, H40	1.054
C2, C1, C5, C4	7.592	O14, C3, C4, C5	167.5157	C21, C23, C24, C26	-177.8718	S34, C35, C37, H41	138.539
C2, C1, C5, H12	-110.7357	O14, C3, C4, H10	-70.3207	C21, C23, C24, H27	2.5648	S34, C35, C37, H42	-4.69
C2, C1, C5, H13	130.5912	O14, C3, C4, H11	49.3383	C25, C23, C24, C26	-0.6364	H38, C35, C37, H41	-1.1124
H6, C1, C5, C4)	-110.5873	C2, C3, O14, H15	-84.9092	C25, C23, C24, H27	179.8002	H38, C35, C37, H42	-144.3414
H6, C1, C5, H12	131.0851	C4, C3, O14, H15	158.2994	C21, C23, C25, C28	177.2169	H39, C36, C37, H41	-144.7237

## Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion

H6, C1, C5, H13	12.412	H9, C3, O14, H15	38.2556	C21, C23, C25, H29	-2.9893	H39, C36, C37, H42	0.3168
C16, C1, C5, C4	131.5026	C3, C4, C5, C1	-32.0105	C24, C23, C25, C28	0.0708	H40, C36, C37, H41	0.0569
C16, C1, C5, H12	13.1749	C3, C4, C5, H12	86.2368	C24, C23, C25, H29	179.8646	H40, C36, C37, H42	145.0974
C16, C1, C5, H13	-105.4982	C3, C4, C5, H13	-154.3745	C23, C24, C26, C30	0.445	C22, N43, C45, N49	-178.2647
C2, C1, C16, H17	163.0791	H10, C4, C5, C1	-153.8081	C23, C24, C26, H31	-179.3266	C22, N43, C45, S50	2.1801
C2, C1, C16, H18	-73.1614	H10, C4, C5, H12	-35.5608	H27, C24, C26, C30	-179.9953	H44, N43, C45, N49	3.4151
C2, C1, C16, O19	44.4616	H10, C4, C5, H13	83.828	H27, C24, C26, H31	0.233	H44, N43, C45, S50	-176.14
C5, C1, C16, H17	43.6882	H11, C4, C5, C1	84.1894	C23, C25, C28, C30	0.6871	N43, C45, N49, C46	-179.3884
C5, C1, C16, H18	167.4477	H11, C4, C5, H12	-157.5633	C23, C25, C28, H32	-178.771	S50, C45, N49, C46	0.196
C5, C1, C16, O19	-74.9293	H11, C4, C5, H13	-38.1745	H29, C25, C28, C30	-179.108	N43, C45, S50, C47	179.3929
H6, C1, C16, H17	-76.6982	C1, C16, O19, N20	161.77	H29, C25, C28, H32	1.4339	N49, C45, S50, C47	-0.1935
H6, C1, C16, H18	47.0613	H17, C16, O19, N20	39.7477	C24, C26, C30, C28	0.3169	H48, C46, C47, S50	179.6464
H6, C1, C16, O19	164.6843	H18, C16, O19, N20	-77.5876	C24, C26, C30, S34	178.886	H48, C46, C47, F51	0.0204
C1, C2, C3, C4	-39.8833	C16, O19, N20, C21	166.4922	H31, C26, C30, C28	-179.9104	N49, C46, C47, S50)	-0.0741
C1, C2, C3, H9	74.3982	O19, N20, C21, C22	-1.9469	H31, C26, C30, S34	-1.3413	N49, C46, C47, F51	-179.7001
C1, C2, C3, O14	-162.6098	O19, N20, C21, C23	-179.5547	C25, C28, C30, C26	-0.882	C47, C46, N49, C45	-0.0783
H7, C2, C3, C4	77.8507	N20, C21, C22, O33	-174.3648	C25, C28, C30, S34	-179.4344	H48, C46, N49, C45	-179.8173
H7, C2, C3, H9	-167.8678	N20, C21, C22, N43	4.689	H32, C28, C30, C26	178.5755	C46, C47, S50, C45	0.1428
H7, C2, C3, O14	-44.8758	C23, C21, C22, O33	3.1579	H32, C28, C30, S34	0.0231	F51, C47, S50, C45	179.7998

### IV.3.2 Analyse vibrationnelle :

Dans cette partie nous allons étudier et interpréter le spectre IR de la molécule étudiée obtenu par Gaussian O9W BL3YP/6-31G. Les pics qui résultent des calculs numériques aide à caractériser l'espèce produite expérimentalement par comparaison avec les autres pics qui apparaissent sur le spectre IR pratique.

Comme les liaisons simples sont les liaisons les plus faibles, elles apparaissent du côté droit du spectre. Parce que les doubles liaisons sont plus fortes que les simples liaisons, elles émergent à des nombres d'onde plus élevés (1600 à 1850  $\text{cm}^{-1}$ ), tandis que les triples liaisons absorbent à des nombres d'onde encore plus élevés (2100 à 2300  $\text{cm}^{-1}$ ) car elles sont encore plus fortes que les doubles liaisons[54]. Enfin, le côté gauche du spectre comprend des signaux causés par des liaisons XH (telles que CH, OH ou NH), qui s'étirent toutes à un nombre d'onde élevé puisque l'hydrogène a la plus petite masse.[54]

La zone de diagnostic et la région "empreintes digitales" sont les deux régions principales des spectres IR [54] :



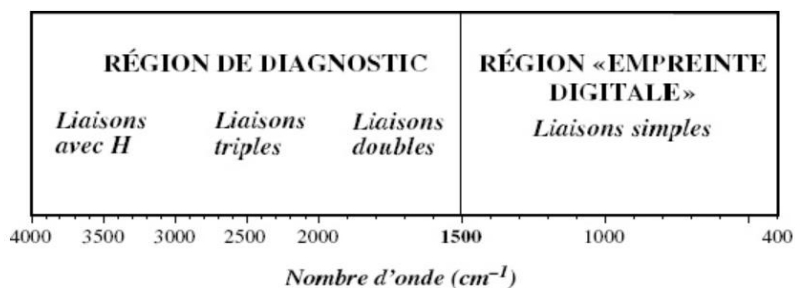


Figure IV.3 : Région de diagnostic et région « empreinte digitale ».

La spectre FT-IR de la molécule modélisée est illustré dans la figure ci-dessus :

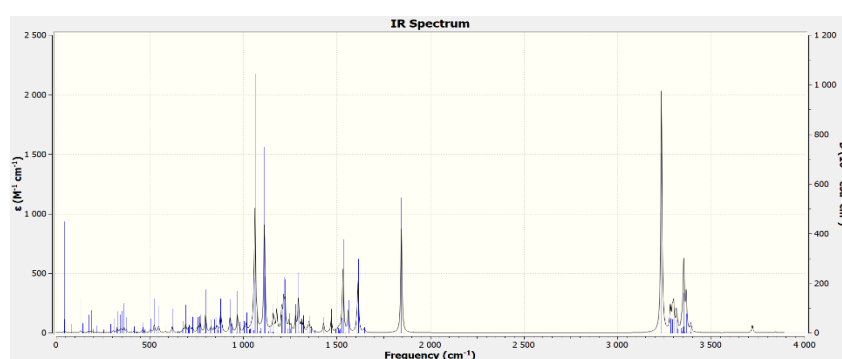


Figure IV.4 : Spectre FT-IR obtenu par Gaussian 09W.[53]

Tableau IV.3 : Fréquences et modes de vibration.

Liaison	Fréquence de vibration (DFT B3LYP/6-31G) cm <sup>-1</sup>	Mode de vibration
C=N	1145.43 1471.07 1648.06	Elongation moyenne/faible Elongation moyenne Elongation forte
C=O	1562.08 1607.19	Elongation moyenne Elongation moyenne
C-C	1151.00	Elongation moyenne
N-C-N		
N-H	290.47 1253.87 3721.43	Elongation moyenne Balancement fort/moyen Balancement fort
C=C	1614.11	Elongation forte/moyenne
O-H	290.47 3845.07	Elongation moyenne Balancement fort
C-H	1031.76 1037.18 1135.52 1847.41	Elongation forte Elongation moyenne/faible Elongation forte Elongation forte
H-C-H	1088.74 1094.59	Wagging moyen Rocking moyen

## Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion

	1115.20 1162.12 1512.94	Twisting moyen Elongation symétrique Rocking fort
C-S	729.43	Elongation moyenne
C-S-C	770.86	Elongation symétrique moyenne/faible
C-N	582.88 692.55	Elongation faible Elongation moyenne/faible
C-F	45.66 188.63	Elongation moyenne

Sur Gaussian 09W l'animation de chaque vibration associée à chaque fréquence dans le tableau est possible. On constate pour les fréquences 1562.08 -1607.19 une élongation de la liaison C=O, ces valeurs sont presque en accord avec les résultats obtenus dans [55] et [56]. 1145.43-1471.07-1648.06  $\text{cm}^{-1}$  sont attribuées par animation à les deux liaisons C=N, elles ne sont pas loin des valeurs expérimentales dans [57], les vibrations d'élongation de la liaisons C-H, H-C-H et CH<sub>3</sub> apparaissent à partir de 1031.76  $\text{cm}^{-1}$  jusqu'à 3393.25  $\text{cm}^{-1}$ , les modes des vibrations attribués à chaque fréquence sont mentionnés dans le tableau IV.4. L'identification de la liaison C-N dans les spectres IR est une tâche délicate car sa fréquence figure dans la partie de l'empreinte digitale, néanmoins grâce à la simulation des vibrations par logiciel utilisé nous avons pu repérer la fréquence où apparaît l'élongation des deux liaisons présente dans la molécule C-N. Elle correspond 1205.21  $\text{cm}^{-1}$  cette valeur est cohérente avec la fréquence expérimentale dans [57], [58].

Différents modes d'élongation sont observés pour les liaisons C-S-C et C-S. Une élongation symétrique est observée à 770.86  $\text{cm}^{-1}$ . Pour C-S, on note une élongation à 729.43  $\text{cm}^{-1}$ .

Deux élongations associées à 45.66 et 188.63  $\text{cm}^{-1}$  de la liaisons C-F sont observées. Un balancement fort se manifeste dans les deux liaisons N-H et O-H aux fréquences 3721.43 et 3845.07 respectivement.

### IV.3.3 Orbitales moléculaires de frontières (FMO) :

Les orbitales moléculaire de frontières ont été déterminés par Gaussian 09W, la figure ci-dessus schématise la répartition énergétique dans les deux orbitales moléculaire HOMO et LUMO ainsi que l'énergie de l'interaction entre les deux en eV :

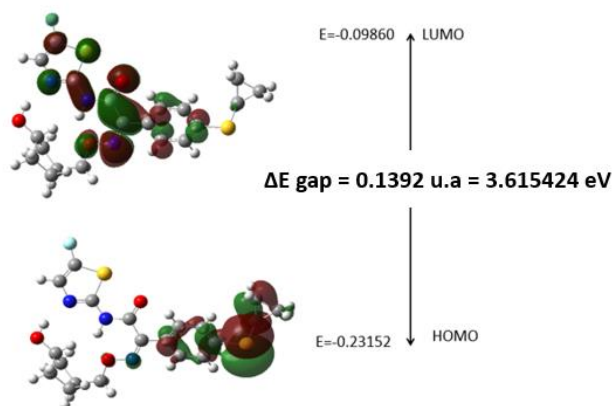


Figure IV.5 : Interaction orbitales moléculaires HOMO-LUMO.[53]

### IV.3.4 Charges de Mulliken :

Cette partie comporte les charges de chaque atome présent dans la molécule déterminée par méthode DFT B3LYP/6-31G utilisant Gaussian 09W. La distribution des charges correspond à la densité électronique dans chaque atome présent dans la molécule.

Tableau IV.4 : Charges Mulliken des atomes.[53]

N° et atome	Charge	N° et atome	Charge
		26 C	-0.134275
1 C	-0.132185	27 H	0.149067
2 C	-0.262375	28 C	-0.131373
3 C	0.107795	29 H	0.160357
4 C	-0.246333	30 C	-0.243851
5 C	-0.266880	31 H	0.151469
6 H	0.140189	32 H	0.148472
7 H	0.148841	33 O	-0.440597
8 H	0.128223	34 S	0.274658
9 H	0.111788	35 C	-0.367642
10 H	0.137200	36 C	-0.262363
11 H	0.143625	37 C	-0.277504
12 H	0.142828	38 H	0.177302
13 H	0.132993	39 H	0.159756
14 O	-0.637686	40 H	0.154246
15 H	0.384277	41 H	0.154580
16 C	0.004554	42 H	0.166970
17 H	0.167859	43 N	-0.717356
18 H	0.155075	44 H	0.440653
19 O	-0.495826	45 C	0.143312
20 N	-0.145243	46 C	0.062221
21 C	0.124509	47 C	-0.029437

22 C	0.537583	48 H	0.189364
23 C	0.058174	49 N	-0.440131
24 C	-0.100980	50 S	0.553687
25 C	-0.086441	51 F	-0.293149

### IV.3.5 La surface de potentiel électrostatique (ESP) :

La surface de potentiel électrostatique est très utile pour déterminer la réactivité des molécules, elle permet de différencier entre les différentes parties électrophiles et nucléophiles pour prédire la réaction chimique qui se produira et avec quel type de réactif.

Nous avons calculé le potentiel électrostatique avec Gaussian 09W par DFT suivant les paramètres : B3LYP/6-31G. La simulation de sa surface est illustrée dans la figure IV.5.

La couleur rouge représente les régions négatives maximales qui réagiront par attaque électrophile, les parties qui figurent en bleu sont les régions positives maximales qui alors réagiront par attaque nucléophile, tandis que la couleur verte est consacrée aux régions dont le potentiel électrostatique est nul.[59]

Suivant les résultats obtenus, l'atome d'oxygène N° 19 et N°14 favorisent fortement l'attaque électrophile car ils représentent la région négative maximale de la molécule. L'atome de soufre N° 34 a également un caractère électrophile moins élevé que celui des deux atomes d'oxygène.

Les atomes d'hydrogènes présents dans le cyclopentanol particulièrement l'atome d'hydrogène N° 18 et N°17, ainsi que les atomes d'hydrogène présent dans le cyclopentane représentent la région positive maximale, ils favorisent l'attaque nucléophile.

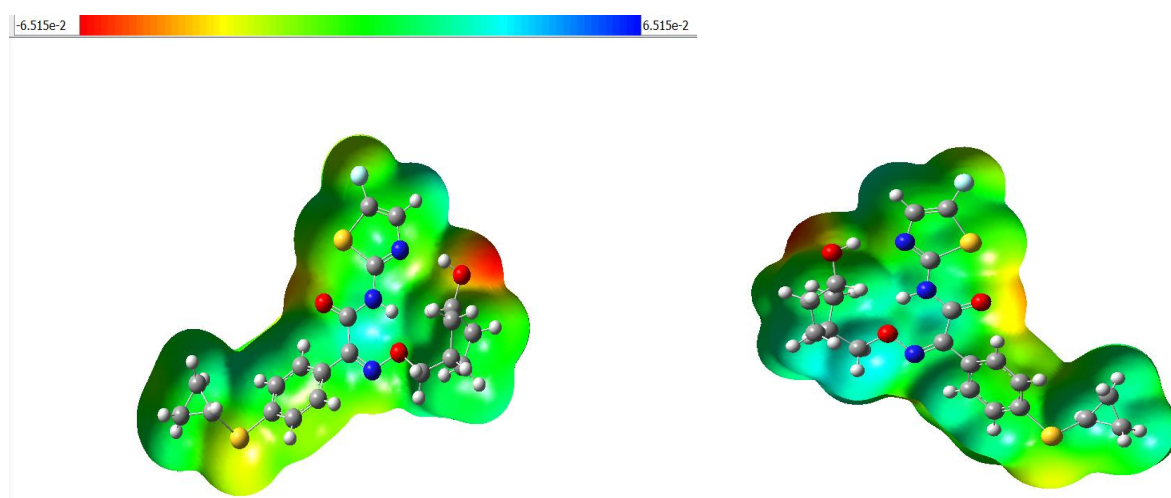
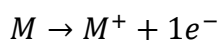


Figure IV.6 : La surface de potentiel électrostatique.[53]

### IV.3.6 Le potentiel d'ionisation :

Le potentiel d'ionisation est l'énergie nécessaire pour arracher un électron, en d'autres termes c'est l'énergie de passage d'une molécule neutre à un cation.[60]



$$IP = E_{n-1} - E_n \quad \mathbf{3.1}$$

### La dureté chimique :

La dureté chimique est une grandeur quantifiée qui, à partir des orbitales frontières explique la stabilité et l'instabilité des molécules par rapport aux autres. Sa formule est exprimée comme suit [61]:

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad \mathbf{3.2}$$

**Tableau IV.5 : Grandeurs de transfert électronique obtenues.[53]**

<b>Energie M</b>	-56058.8096256 eV
<b>Energie M<sup>+</sup></b>	-56043.7266816 eV
<b>1<sup>er</sup> potentiel d'ionisation</b>	15.082944 eV
<b>ΔE<sub>gap</sub></b>	3,60264 eV
<b>Moment dipolaire</b>	2.907512 debye
<b>Dureté chimique</b>	1.80132 Ev
<b>Électrophilie</b>	63.8250

### IV.4 Conclusion :

Un sujet fondamental de la chimie est l'étude structurale d'une molécule, qui est utilisée pour comprendre la structure, les caractéristiques et la réactivité des molécules. Plusieurs stratégies ont été employées dans cette enquête pour acquérir une compréhension globale de la molécule à l'étude.

Les spectres IR de la molécule ont permis de déterminer les différents modes de vibration, qui ont fourni des informations sur les liaisons et les groupements fonctionnels présents. Ces informations sont essentielles pour comprendre les caractéristiques physiques et chimiques de la molécule, telles que la polarité et la réactivité.

Le potentiel électrostatique et les charges de Mulliken ont également été étudiés afin de déterminer la polarité de la molécule et de mieux comprendre sa réactivité chimique. Ces

## Chapitre 4 : Analyse structurale, résultats et discussion

approches ont fourni des informations sur la distribution de la charge électrique dans la molécule, qui peuvent être utilisées pour anticiper les interactions moléculaires et les réactions chimiques.

La mesure de l'énergie de l'écart et de la dureté chimique a fourni des informations sur la stabilité et la réactivité de la molécule. Ces caractéristiques sont importantes car elles peuvent prédire si une molécule effectuera une réaction chimique ou réagira avec d'autres molécules.

Le moment dipolaire de la molécule a également été mesuré afin de déterminer sa polarité, ce qui peut avoir un impact sur sa solubilité, sa stabilité et ses interactions avec d'autres molécules. Le potentiel d'ionisation de la molécule a également été mesuré afin de déterminer sa capacité à perdre un électron, ce qui peut être crucial pour comprendre sa réactivité.

L'ensemble de ces informations a contribué à une meilleure compréhension de la structure et des caractéristiques de la molécule considérée. Ils ont des utilisations en chimie, en pharmacologie et dans les matériaux. En pharmacologie, par exemple, l'étude structurale des molécules peut aider au développement de nouveaux médicaments plus efficaces en évaluant leur réactivité et leur propension à interagir avec les cellules cibles. En résumé, l'étude structurale d'une molécule est une procédure difficile qui nécessite l'emploi de nombreuses approches complémentaires. Les informations acquises peuvent donner un aperçu critique de la structure, des caractéristiques et de la réactivité de la molécule, ce qui est précieux pour un large éventail d'applications en chimie.

**Chapitre 5 : Aptitude médicamenteuse, résultats  
et discussion.**

## **V.1 Introduction :**

La modélisation moléculaire est un outil très utilisé dans le domaine de recherche de nouveau médicaments pour différentes maladies. Elle permet la présélection des molécules bioactives avant de passer à l'essai expérimentale, par suite le coût de l'expérience est réduit et les résultats sont améliorés (prédiction de la meilleure affinité).

La présélection se fait par des logiciels qui permet de lier les structures des molécules étudiées aux autres structures des molécules déjà utilisées en pharmacie (principe actif), ou par amarrage moléculaire.

L'amarrage moléculaire est une technique qui détermine le site actif de la source de maladie (virus, bactérie, cellule...etc.) et qui ensuite fait interagir la molécule étudiée avec ce site. La valeur de l'énergie de cette interférence entre le site actif et la molécule bioactif définit l'affinité (l'affinité et l'énergie d'interférence sont des grandeurs inversement proportionnelles).

Dans ce chapitre nous allons étudier l'activité biologique de la molécule étudiée par ADMET, amarrage moléculaire et dynamique moléculaire.

## **V.2 Aptitude médicamenteuse (ADMET) :**

Le caractère ou l'aptitude médicamenteuse, aide à caractériser les paramètres pharmacocinétiques des substances pharmacologiquement actives pour l'évaluation des paramètres des ingrédients pharmaceutiques vitaux, y compris l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.[62], [63]

Un score de similarité au médicament plus élevé augmente la probabilité qu'une molécule chimique devienne un médicament. L'activité orale d'un agent pharmaceutique est prédite en calculant certains paramètres moléculaires tels que le coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau ( $\log P_{o/w}$ ), la surface polaire, le nombre de donneurs de liaisons hydrogène, le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène et le poids moléculaire. Ces paramètres ont été prédits par ADMETP et sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :



**Tableau V.1 : Propriétés physico-chimiques prédites par ADMETP.**

<b>Formule</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	435.54 g/mol
<b>Nombre des atomes lourds</b>	29
<b>Nombre des atomes arome lourds</b>	11
<b>Fraction Csp<sup>3</sup></b>	0.45
<b>Nombre des liaisons rotatives</b>	9
<b>Nombres des liaisons H- accepteurs</b>	6
<b>Nombres des liaisons H- donneurs</b>	2
<b>Réfractivité molaire</b>	112.75
<b>Log P<sub>o/w</sub> moyen</b>	3.87

Les résultats obtenus sont le Tableau V.1 montre les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée qui leurs valeurs sont comparées avec les normes de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, et Muegge de l'aptitude médicamenteuse. Nous constatons que toutes les lois sont vérifiées sauf celle de Egan.

**Tableau V.2 : Solubilité dans l'eau prédites par ADMETP.**

<b>Log S (ESOL)</b>	-5.11
<b>Solubilité</b>	3.41e-03 mg/ml ; 7.83e-06 mol/l
<b>Classe</b>	Moyennement soluble
<b>Log S (Ali)</b>	-7.18
<b>Solubilité</b>	2.89e-05 mg/ml ; 6.64e-08 mol/l
<b>Class</b>	Faiblement soluble
<b>Log S (SILICOS-IT)</b>	-5.28
<b>Solubilité</b>	2.28e-03 mg/ml ; 5.24e-06 mol/l
<b>Classe</b>	Moyennement soluble

Le Tableau V.2 montre la solubilité de la molécule étudiée dans l'eau obtenue par trois différentes méthodes basées sur des articles scientifiques. Plus la solubilité dans l'eau est élevée, plus le médicament se dissoudra facilement dans l'eau du corps, facilitant l'absorption et la distribution dans tout le corps.[64]

Par conséquent, la solubilité dans l'eau est un élément clé pour établir la biodisponibilité d'un médicament, c'est-à-dire la quantité de principe actif accessible pour être absorbée et générer un effet pharmacologique. Une solubilité insuffisante dans l'eau peut entraîner une mauvaise absorption et une efficacité médicinale moindre, tandis qu'une solubilité excessive peut augmenter le risque de toxicité ou d'effets indésirables.[65]

Tout médicament à absorber doit être présent au site d'absorption sous forme de solution aqueuse. L'eau est le solvant préféré pour les compositions médicinales liquides. La majorité des médicaments sont soit légèrement acides, soit faiblement basiques, avec peu de solubilité dans l'eau.[65]

## Chapitre 5 : Aptitude médicamenteuse, résultats et discussion.

Selon [64] la molécule étudiée est considérée comme extrêmement soluble car sa valeur de solubilité dans l'eau est inférieure à 1mg/ml.

**Tableau V.3 : Les différentes perméations de la molécule prédites par ADMETP.**

<b>Absorption gastro-intestinale</b>	Faible
<b>Perméation BBB</b>	Nulle
<b>Substrat P-gp</b>	Nulle
<b>Inhibition de CYP1A2</b>	Forte
<b>Inhibition CYP2C19</b>	Forte
<b>Inhibition CYP2C9</b>	Forte
<b>Inhibition CYP2D6</b>	Forte
<b>Inhibition de CYP3A4</b>	Forte
<b>Log Kp (perméation de peau)</b>	-5,71 cm/s

Le Tableau V.3 est consacré aux propriétés pharmacocinétiques. Nous pouvons à l'aide de ces propriétés avoir le mode d'utilisation le plus adéquat de la molécule étudiée comme principe actif. Pour une pharmacocinétique optimale, les médicaments pour administration orale doivent être correctement absorbés dans le tractus gastro-intestinal. La BBB est essentielle pour limiter l'entrée des médicaments dans le système nerveux central.[66]

Nous remarquons que l'absorption gastro-intestinale est faible, alors le principe actif ne peut pas être utilisé par voie orale. La perméation BBB est nulle, donc la molécule n'est pas capable de pénétrer dans le système nerveux.

La glycoprotéine P, une macromolécule surexprimée dans les cancers multirésistants, joue un rôle important dans le transport des xénobiotiques hors des cellules[67]. La molécule n'est pas transportée par la protéine P-gp, donc sa durée d'activité ne sera pas diminuée par une élimination précoce.

L'inhibition d'une enzyme signifie qu'une molécule peut réduire son activité, ce qui pourrait avoir des ramifications sur le métabolisme des médicaments. Les inhibiteurs d'enzymes peuvent diminuer la capacité du corps à métaboliser les médicaments, ce qui entraîne des niveaux plus élevés dans le sang, une accumulation dans les tissus et un risque accru d'effets indésirables.

Les isoenzymes Cytochrome P 450 (CYP1A2, CYP2c9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4), sont responsable de la métabolisation des médicaments.

L'inhibition de ces isoenzymes présente dans notre molécule indique la prolongation de la durée de son activité dans le corps.

**Tableau V.4 : La vérification des lois d'aptitude médicamenteuse par ADMETP.**

<b>Lipinski</b>	Vérfiée
<b>Ghose</b>	Vérfié
<b>Veber</b>	Vérfiée
<b>Muegge</b>	Vérfiée
<b>Biodisponibilité</b>	0.55

### V.3 Amarrage moléculaire (Molecular Docking) :

Avant d'amorcer l'amarrage moléculaire nous avons utilisé BioOnline pour prédire l'activité biologique la plus probable et afin d'avoir une idée sur les protéines qui peuvent interagir avec la molécule étudiée, les résultats obtenus par BioOnline sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau V.6 : Activité biologique prédite par BioOnline.**

Activity Probably	Inactivity Probably	Biological activity
0,958	0,002	Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor
0,949	0,004	Antidiabetic
0,895	0,003	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,887	0,000	Hexokinase stimulant
0,876	0,004	Antiobesity
0,709	0,005	Antidiabetic (type 2)

Comme BioOnline prédit tout type de l'activité biologique y compris les effets indésirables de la molécule, cette molécule n'a montré aucune activité biologique nocive probable. Nous avons choisi les activités les plus probables (Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor) et hexokinase stimulante.

#### V.3.1 L'inhibition de l'enzyme de muramoyltetrapeptide carboxypeptidase :

L'inhibition de la muramoyltetrapeptide carboxypeptidase (Mtcp) est le processus par lequel une molécule chimique supprime l'activité de cette enzyme. Mtcp est une enzyme impliquée dans la formation des parois cellulaires bactériennes[68] et est donc une cible pour les médicaments antibactériens.

### V.3.1.1 Résultats de l'amarrage moléculaire :

L'amarrage moléculaire a été effectué avec AutodockVina, le tableau ci-dessous regroupe les valeurs de l'affinité de l'interaction entre le ligand (...) et le site actif de l'enzyme Mtcp :

**Tableau V.7: Résultats de l'amarrage moléculaire lig-MTCP.[69]**

Mode	Affinité (Kcal/mol)	RMSD l.b	RMSD u.b
1	-7.8	0.000	0.000
2	-7.5	11.009	14.415
3	-7.4	11.985	15.163
4	-7.3	11.419	15.128
5	-7.3	7.516	12.518
6	-7.2	11.893	15.965
7	-7.1	7.854	12.896
8	-7.0	12.413	15.558
9	-7.0	12.003	15.114

L'affinité la plus basse est -7,8kcal/mol, alors le premier mode de conformation de la molécule étudiée est le plus stable en interaction avec le site actif de l'enzyme inhibée. La représentation de l'interaction stable maximale (mode 1) a été effectuée par PyMol [70] et à l'aide du fichier output de type pdbqt obtenu par AutodockVina.[69]

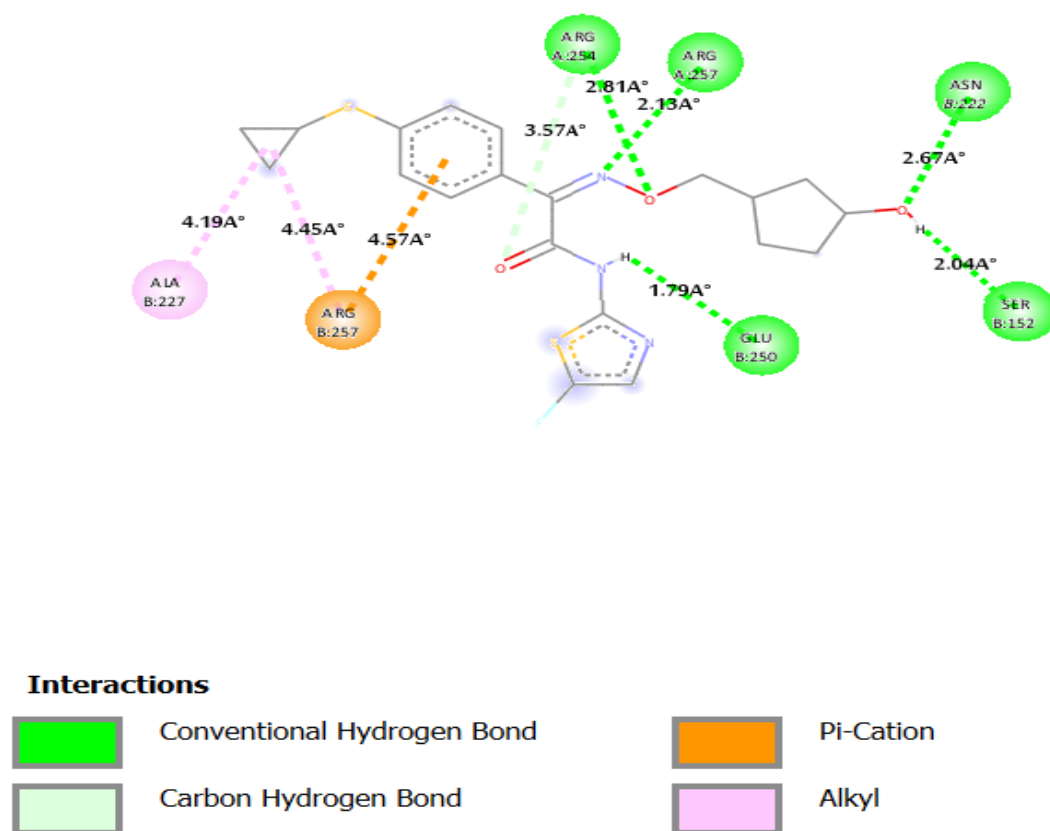


Figure V.1 : Conformation 1e du ligand dans l'enzyme MTCP.

### V.3.2 Stimulation d'hexokinase :

Le métabolisme du glucose est un système évolutif conservé qui est nécessaire au développement et à la survie des cellules. Il génère de l'énergie et sert de bloc de construction pour la production de protéines, de lipides et de nucléotides, et il est au cœur des fonctions cellulaires qui combinent nutrition et état cellulaire.[71]

Les hexokinases sont des enzymes intracellulaires qui convertissent le glucose, le mannose et le fructose en hexose 6-phosphates. Les esters de phosphate résultants peuvent ensuite être glycolysés en pyruvate ou utilisés dans d'autres procédés. Les hexokinases remplissent une fonction cruciale dans la régulation de la glycolyse.[72]

### V.3.2.1 Résultats de l'amarrage moléculaire :

L'affinité la plus basse obtenue après l'amarrage moléculaire Hexokinase-ligand par AutodockVina est de -6.5 kcal/mol comme l'indique le tableau V.8, la figure V.2 montre l'interaction suivant le mode 1 de ligand avec l'hexokinase ainsi que les acides aminés impliqués.

**Tableau V.8: Résultats de l'amarrage moléculaire lig-hexokinase.**

<b>Mode</b>	<b>Affinité (kcal/mol)</b>	<b>RMSD l.b</b>	<b>RMSD u.b</b>
<b>1</b>	-6.5	0.0	0.0
<b>2</b>	-6.3	29.521	33.177
<b>3</b>	-6.2	6.5	9.862
<b>4</b>	-5.9	28.563	31.58
<b>5</b>	-5.9	28.92	31.823
<b>6</b>	-5.9	34.559	37.205
<b>7</b>	-5.9	5.868	9.215
<b>8</b>	-5.8	31.064	34.735
<b>9</b>	-5.8	35.314	38.552

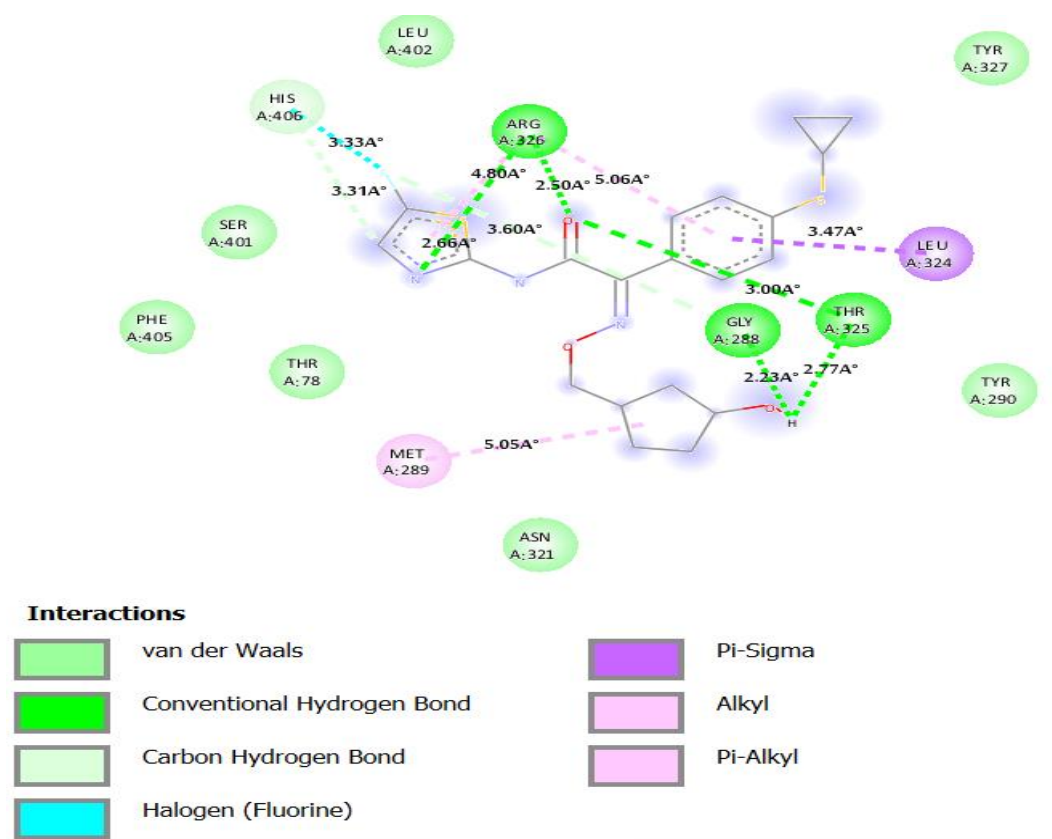


Figure V.2 : Conformation 1e du ligand dans l'enzyme hexokinase.

#### V.4 Simulation de dynamique moléculaire :

La simulation moléculaire est une boîte à outils très puissante dans la modélisation moléculaire moderne, et nous permet de suivre et de comprendre la structure et la dynamique avec des détails extrêmes[73]. Nous avons réalisé cette partie en utilisant GROMACS afin d'étudier et d'analyser la stabilité du complexe ligand-protéine en choisissant l'activité biologique ayant l'affinité la plus favorable ; inhibition de MTCP.

Une boîte orthorhombique a été utilisée comme conditions aux limites. La charge a été neutralisée en ajoutant quatre ions  $\text{Na}^+$  et du  $\text{NaCl}$  0,15 M a été ajouté sous forme de sel. Les simulations ont été effectuées pendant 100 ns dans des conditions NPT et à 300 K et 1 atm.

La variation moyenne du déplacement d'un ensemble d'atomes à partir d'un cadre de référence pour un cadre donné est calculée à l'aide de l'écart quadratique moyen (RMSD). Pour chaque trame de la trajectoire, elle est calculée.

Les valeurs RMSD montrées sur la figure V.3 de la protéine vont de 0,25 à 0,36 Å, indiquant sa stabilité. Les fluctuations ligand-protéine se stabilisent après 68 ns et sont comprises entre 1 et 3 Å à 100 nm ; fluctuations insignifiantes.

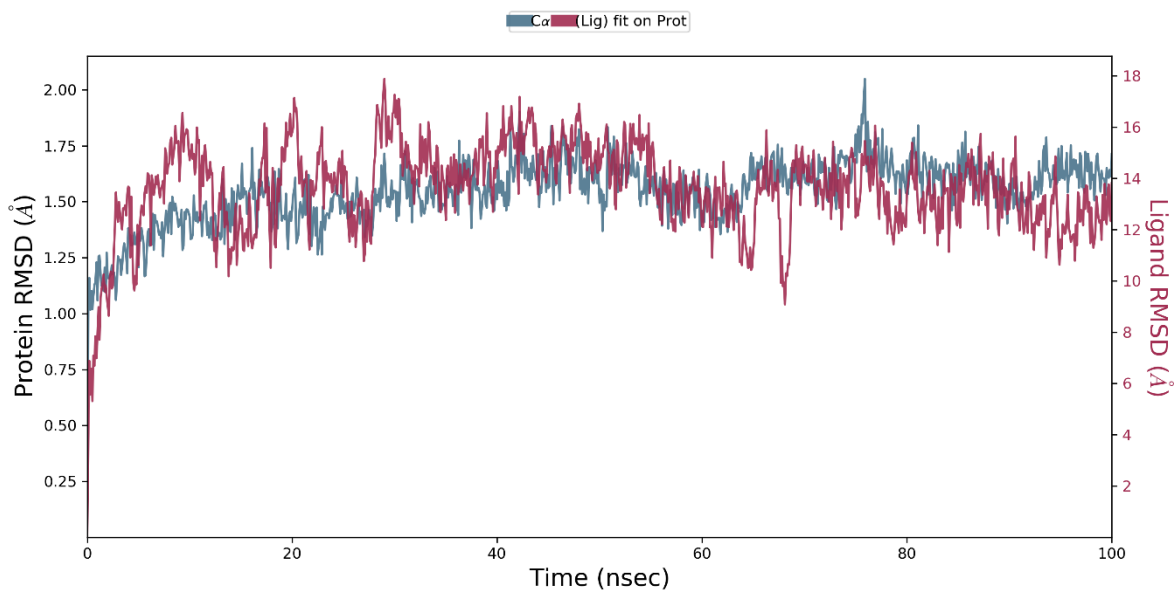


Figure V.3: Graphe de RMSD obtenu du complexe lig-MTCP.[74]

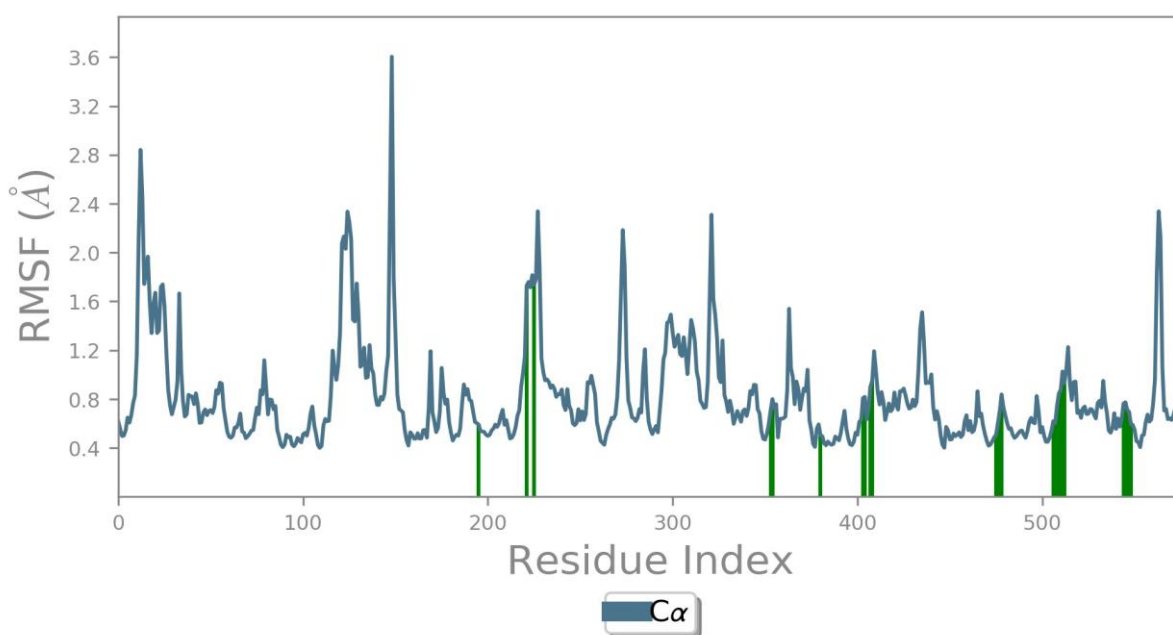
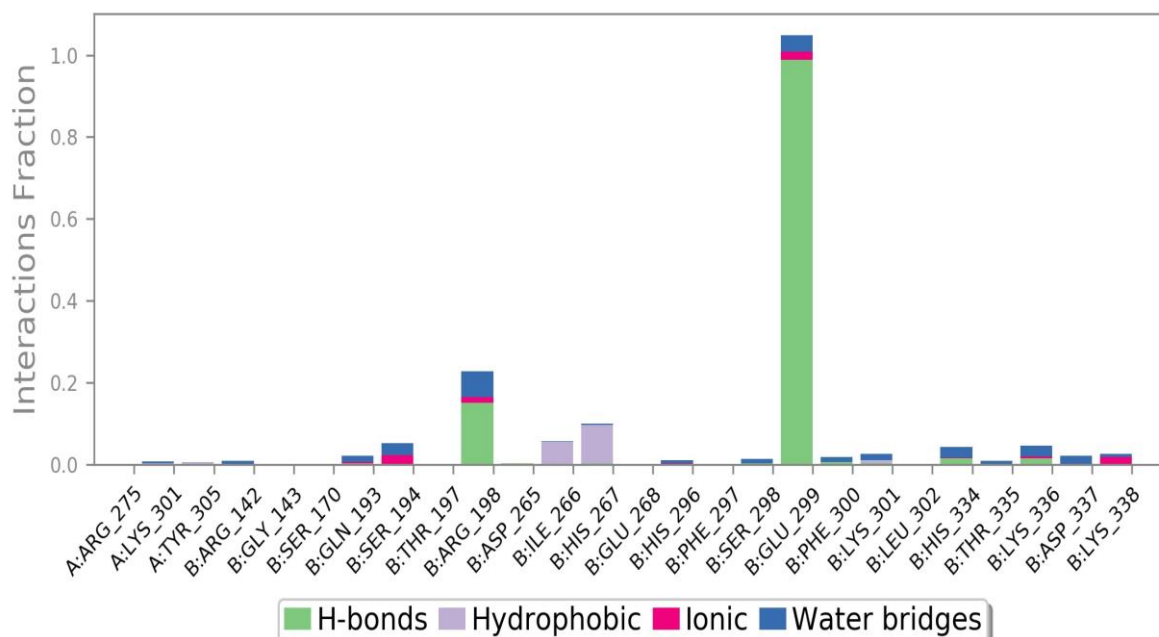


Figure V.4: Graphe RMSF de protéine (contacte ligand-protéine)[74]

La Root Mean Square Fluctuation (RMSF) est utile pour caractériser les changements locaux le long de la chaîne protéique. Les lignes vertes désignent le contact des résidus de la protéine avec le ligand. Les valeurs de RMSF des résidus en contact avec le ligand sont faibles et modérées ; les régions de contact sont rigides et peu flexibles.





**Figure V.5 : Liaison intermoléculaire lig-MTCP.[74]**

Le diagramme ci-dessus montre les types de liaisons formée au cours de la simulation de dynamique moléculaire dont l'axe de x et l'axe de y représentent respectivement les acides aminés qui compose la protéine cible et le pourcentage de temps de simulation.

Nous constatons qu'une liaison d'hydrogène de l'acide aminé GLU-299 avec le ligand est maintenue au cours de la totalité de simulation (100ns), une deuxième liaison hydrogène se forme pendant 20ns de simulation entre ARG-198 et la molécule étudiée.

D'autres liaisons Water bridge (pont d'eau) instantanée se forment avec LYS-301, ARG-142, GLN-193, SER-194, ARG-198, HIS-296, SER-298, GLU-299, PHE-300, LYS-301, HIS-334, THR-335, LYS-336, ASP-337. Les liaisons hydrophobes se forment et se rompent rapidement avec les acides aminés ILE-266 et HIS-267.

## V.5 Conclusion :

En conclusion, les résultats de la recherche ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité), ainsi que l'amarrage moléculaire et la modélisation dynamique moléculaire, donnent des informations utiles sur le produit chimique étudié.

La molécule possède de bonnes propriétés pour une application injectable et cutanée, selon les données pharmacocinétiques obtenues sur ADMETP. Son application par voie orale serait

## Chapitre 5 : Aptitude médicamenteuse, résultats et discussion.

cependant limitée en raison d'une faible absorption gastro-intestinale. Ces résultats sont essentiels pour déterminer la meilleure voie d'administration pour ce produit chimique.

Selon les critères des filtres de médicaments nobles Muegge, Lipinski, Ghose, Veber et Egan, la molécule suit les normes de la pharmacocinétique classique, indiquant un certain potentiel de développement en tant que concurrent médicamenteux.

En outre, les résultats de l'étude de l'activité biologique ont indiqué que la molécule pourrait avoir des propriétés antidiabétiques et antibactériennes. Diverses découvertes mettent en évidence son potentiel en tant qu'agent thérapeutique dans divers domaines.

L'amarrage moléculaire a révélé une interaction plus favorable entre le ligand étudié et l'enzyme bactérienne par rapport à l'interaction avec l'hexokinase, suggérant une plus grande affinité de la molécule pour l'enzyme bactérienne, ce qui pourrait expliquer son activité antibactérienne.

En ce qui concerne la simulation dynamique moléculaire, l'analyse des graphiques RMSD (Root-Mean-Square Deviation) et RMSF (Root-Mean-Square Fluctuation) a montré que le système était relativement stable tout au long de la simulation de 100 nanosecondes. Cela indique que la molécule conserve sa conformation et ses interactions essentielles pendant la durée de la simulation, renforçant ainsi la fiabilité des résultats obtenus.

En résumé, les résultats obtenus à partir des études ADMET, de l'amarrage moléculaire et de la simulation dynamique moléculaire fournissent une base solide pour l'évaluation de la molécule étudiée. Ils suggèrent un potentiel prometteur pour son utilisation en tant que médicament injectable ou topique, avec des activités antidiabétique et antibactérienne probables. Ces résultats offrent des perspectives intéressantes pour des études et des développements ultérieurs visant à exploiter le potentiel thérapeutique de cette molécule.

# **Conclusion générale**

### **Conclusion Générale :**

Enfin, cette investigation a permis un examen approfondi de la structure et des caractéristiques d'une molécule d'intérêt. Les résultats de nombreuses approches d'analyse structurale, telles que le moment dipolaire, la surface de potentiel électrostatique, les spectres IR, les angles de torsion et de valence et les longueurs de liaison, ont offert une compréhension approfondie de la molécule considérée.

L'enquête *in silico*, qui comprenait l'analyse ADMET, l'amarrage moléculaire et la modélisation de la dynamique moléculaire, a révélé de nouveaux détails sur les propriétés et les actions potentielles de la molécule. Les données pharmacocinétiques de ADMETP suggèrent que la molécule pourrait être utilisée sous forme injectable ou topique, mais son absorption gastro-intestinale limitée exclut son application orale.

L'adhésion de la molécule aux filtres de médicaments nobles Muegge, Lipinski, Ghose, Veber et Egan implique une certaine conformité aux paramètres pharmacocinétiques conventionnels, confirmant sa promesse en tant que candidat médicament.

L'enquête sur l'activité biologique a révélé que le produit chimique a très probablement des propriétés antidiabétiques et antibactériennes. De plus, l'amarrage moléculaire a révélé une interaction plus favorable entre le ligand étudié et l'enzyme bactérienne qu'avec l'hexokinase, indiquant des effets antidiabétiques potentiellement prometteurs.

Les graphiques RMSD et RMSF ont démontré que le système était généralement stable sur la simulation de 100 nanosecondes dans la dernière section de la simulation de dynamique moléculaire, qui se concentrait sur l'activité antibactérienne.

En résumé, cette étude a offert un examen approfondi de la molécule étudiée, de la caractérisation structurale à l'évaluation de ses caractéristiques et activités. Les résultats suggèrent le potentiel de cette molécule comme candidat thérapeutique, notamment dans les domaines des antidiabétiques et des antibactériens. Ces découvertes ouvrent la voie à de futures recherches et développements visant à exploiter pleinement le potentiel de cette molécule dans le domaine de la santé et de la médecine.

## Bibliographie :

- [1] T. I. Adelusi *et al.*, “Molecular modeling in drug discovery,” *Inform Med Unlocked*, vol. 29, p. 100880, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100880>.
- [2] W. Pathan *et al.*, “The role of thiazole acetate derivatives on isolated heart and blood vessels in experimental rats,” *J King Saud Univ Sci*, vol. 34, no. 6, p. 102188, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102188>.
- [3] F. B. Akçeşme, N. Beşli, J. Peña-García, and H. Pérez-Sánchez, “Assessment of interaction of human OCT 1-3 proteins and metformin using silico analyses,” *Acta Chim Slov*, vol. 67, no. 4, pp. 1202–1215, 2020, doi: 10.17344/acsi.2020.6108.
- [4] G. Chambaud, “Chapitre 11. La modélisation en chimie : des atomes aux systèmes complexes,” in *Modéliser & simuler – Tome 2*, Editions Matériologiques, 2014, p. 359. doi: 10.3917/edmat.varen.2014.01.0359.
- [5] P. GHERBI Ahmed, “Conception de nouvelles molécules bioactives à activité antiémétique par des méthodes basées sur la modélisation moléculaire,” Setif, Dec. 2020.
- [6] M. P. Johansson, V. R. I. Kaila, and D. Sundholm, “Ab Initio, Density Functional Theory, and Semi-Empirical Calculations,” 2013, pp. 3–27. doi: 10.1007/978-1-62703-017-5\_1.
- [7] E. Fermi, *Collected Papers (Note E Memorie)*. University of Chicago Press, 1962.
- [8] P. Hohenberg and W. Kohn, “Inhomogeneous Electron Gas,” *Physical Review*, vol. 136, no. 3B, pp. B864–B871, Nov. 1964, doi: 10.1103/PhysRev.136.B864.
- [9] D. H. Andrews, “The Relation Between the Raman Spectra and the Structure of Organic Molecules,” *Physical Review*, vol. 36, no. 3, pp. 544–554, Aug. 1930, doi: 10.1103/PhysRev.36.544.
- [10] P. K. Weiner and P. A. Kollman, “AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions,” *J Comput Chem*, vol. 2, no. 3, pp. 287–303, Sep. 1981, doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.540020311>.

- [11] U. Ibn Khaldoun -Tiaret, M. E. Belgherbi Lalia, and M. E. Bentria Aicha, “Optimisation structurale et étude de l’effet optique non linéaire de 4- Bromo-2-methoxyanisole par modélisation moléculaire,” 2018.
- [12] S. Nasiri, S. Bubin, and L. Adamowicz, “Chapter Five - Treating the motion of nuclei and electrons in atomic and molecular quantum mechanical calculations on an equal footing: Non-Born–Oppenheimer quantum chemistry,” in *Advances in Quantum Chemistry*, K. Ruud and E. J. Brändas, Eds., Academic Press, 2020, pp. 143–166. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.aiq.2020.05.004>.
- [13] J. Diharce and -Pr Gérald Monard, “Etude par modélisation moléculaire de systèmes multienzymatiques impliqués dans la biosynthèse des flavonoïdes Thèse dirigée par le Pr. Serge ANTONCZAK Soutenue le 4 Décembre 2014 Jury.”
- [14] K. Vollmayr-Lee, “Introduction to molecular dynamics simulations,” Jan. 2020, doi: 10.1119/10.0000654.
- [15] P. Brault, “DYNAMIQUE MOLECULAIRE CLASSIQUE Multiscale molecular dynamics of plasma processing View project PIMAT project View project DYNAMIQUE MOLECULAIRE CLASSIQUE,” 2002. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/29642050>
- [16] C. BECQUART and M. PEREZ, “Dynamique moléculaire appliquée aux matériaux,” *Innovations technologiques*, Jan. 2010, doi: 10.51257/a-v1-re136.
- [17] E. Paquet and H. L. Viktor, “Molecular dynamics, monte carlo simulations, and langevin dynamics: A computational review,” *BioMed Research International*, vol. 2015. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/183918.
- [18] J. A. Lzaguirre, D. P. Catarello, J. M. Wozniak, and R. D. Skeel, “Langevin stabilization of molecular dynamics,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 114, no. 5, pp. 2090–2098, 2001, doi: 10.1063/1.1332996.
- [19] J. Wu, H. Ni, W. Liang, G. Lu, and J. Yu, “Molecular dynamics simulation on local structure and thermodynamic properties of molten ternary chlorides systems for thermal energy storage,” *Comput Mater Sci*, vol. 170, p. 109051, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.commatsci.2019.05.049>.

- [20] H. Hata, M. Nishiyama, and A. Kitao, “Molecular dynamics simulation of proteins under high pressure: Structure, function and thermodynamics,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1864, no. 2, p. 129395, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.07.004>.
- [21] S. do Yi and B. J. Kim, “Force correlations in molecular and stochastic dynamics,” *Comput Phys Commun*, vol. 183, no. 8, pp. 1574–1577, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2012.02.025>.
- [22] M. García-Arriaga, M. Acosta-Santiago, A. Cruz, J. M. Rivera-Rivera, G. E. López, and J. M. Rivera, “Probing the limits of supramolecular G-quadruplexes using atomistic molecular dynamics simulations,” *Inorganica Chim Acta*, vol. 468, pp. 209–222, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.08.051>.
- [23] K. M. Dnyandev, G. V. Babasaheb, K. V. Chandrashekhar, M. A. Chandrakant, and O. K. Vasant, “A Review on Molecular Docking,” *Int Res J Pure Appl Chem*, pp. 60–68, May 2021, doi: [10.9734/irjpac/2021/v22i330396](https://doi.org/10.9734/irjpac/2021/v22i330396).
- [24] I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge, and T. E. Ferrin, “A geometric approach to macromolecule-ligand interactions,” *J Mol Biol*, vol. 161, no. 2, pp. 269–288, 1982, doi: [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90153-X](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90153-X).
- [25] Melanie Mitchell, *An Introduction to Genetic Algorithms*. 1998. doi: <https://doi.org/10.7551/mitpress/3927.001.0001>.
- [26] D. C. E. Vogt AD, “Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding,” Aug. 2013, doi: [10.1021/bi400929b](https://doi.org/10.1021/bi400929b).
- [27] M. S. S. D. P. H. Franck Varenne, *Modéliser & simuler – Tome 2*, Matériologiques. 2014.
- [28] T. Iida *et al.*, “Discovery of potent liver-selective stearyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity,” *Eur J Med Chem*, vol. 158, pp. 832–852, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.003>.
- [29] Patrice PARICAUD, “Modélisation thermodynamique par calculs ab initio et approche COSMO.” 2020. Accessed: Jan. 28, 2023. [Online]. Available: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/sciences-fondamentales-th8/fondamentaux-en-chimie->

42106210/modelisation-thermodynamique-par-calculs-ab-initio-et-approche-cosmo-af6713/optimisation-de-la-geometrie-moleculaire-af6713niv10002.html#bibli-  
nv1844614934410

- [30] N. Rabasso, "Chapitre 20. Infrarouge," in *Chimie organique*, in LMD Chimie, vol. 3<sup>e</sup> éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 2020, pp. 567–601. [Online]. Available: <https://www.cairn-sciences.info/chimie-organique--9782807325005-p-567.htm>
- [31] M. Drissi, A. Chouaih, Y. Megrouss, and F. Hamzaoui, "Electron Charge Density Distribution from X-Ray Diffraction Study of the 4-Methoxybenzenecarbothioamide Compound," *Journal of Crystallography*, vol. 2013, pp. 1–7, Aug. 2013, doi: 10.1155/2013/326457.
- [32] N. Trong Anh, *Orbitales frontières. Manuel pratique*, vol. 2<sup>e</sup> éd. Les Ulis: EDP Sciences, 2007. [Online]. Available: <https://www.cairn-sciences.info/orbitales-frontieres--9782868838797.htm>
- [33] W. A. L. R. D. M. D. N. and J. A. P. W. J. Hehre, "Quantum Chemistry Program Exchange, Program," 1970.
- [34] A. Tomberg, "GAUSSIAN 09W TUTORIAL AN INTRODUCTION TO COMPUTATIONAL CHEMISTRY USING G09W AND AVOGADRO SOFTWARE."
- [35] S. A. Ibrahim and H. F. Rizk, "Synthesis and Biological Evaluation of Thiazole Derivatives." [Online]. Available: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)
- [36] A. Singh, D. Malhotra, K. Singh, R. Chadha, and P. M. S. Bedi, "Thiazole derivatives in medicinal chemistry: Recent advancements in synthetic strategies, structure activity relationship and pharmacological outcomes," *J Mol Struct*, vol. 1266, p. 133479, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133479>.
- [37] R. Saini, N. Dharavath, and S. R. Malladi, "Design, synthesis, and antimicrobial activity of novel Isoxazolyl Imidazo[2,1-b]Thiazole libraries," *J Heterocycl Chem*, 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.4524>.
- [38] Alia Abdulaziz Alfi *et al.*, "Molecular modeling and docking studies of new antioxidant pyrazole-thiazole hybrids," *J Mol Struct*, vol. 1267, p. 133582, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133582>.



- [39] C. Deng, H. Yan, J. Wang, B. Liu, K. Liu, and Y. Shi, "The anti-HIV potential of imidazole, oxazole and thiazole hybrids: A mini-review," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 15, no. 11, p. 104242, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104242>.
- [40] J. M. Guernon and Y.-J. Wu, "3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles," *Tetrahedron Lett*, vol. 52, no. 28, pp. 3633–3635, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.028>.
- [41] P. Maienfisch and A. J. F. Edmunds, "Chapter Three - Thiazole and Isothiazole Ring-Containing Compounds in Crop Protection," in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, E. F. v Scriven and C. A. Ramsden, Eds., Academic Press, 2017, pp. 35–88. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2016.04.010>.
- [42] C. B. Mishra, S. Kumari, and M. Tiwari, "Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents," *Eur J Med Chem*, vol. 92, pp. 1–34, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.031>.
- [43] J. J. Li, "Cook-Heilbron thiazole synthesis," in *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, J. J. Li, Ed., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2003, p. 82. doi: 10.1007/978-3-662-05336-2\_66.
- [44] C. I. Lino *et al.*, "Synthesis, molecular modeling studies and evaluation of antifungal activity of a novel series of thiazole derivatives," *Eur J Med Chem*, vol. 151, pp. 248–260, May 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.03.083.
- [45] W. D. Alrohily, M. E. Habib, S. M. El-Messery, A. Alqurshi, H. El-Subbagh, and E.-S. E. Habib, "Antibacterial, antibiofilm and molecular modeling study of some antitumor thiazole based chalcones as a new class of DHFR inhibitors," *Microb Pathog*, vol. 136, p. 103674, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103674>.
- [46] M. Liao, D. Huang, and Y.-X. Cheng, "2-Amino-4-(aminomethyl)thiazole-based derivatives as potential antitumor agents: design, synthesis, cytotoxicity and apoptosis inducing activities," *Mendeleev Communications*, vol. 33, no. 1, pp. 73–76, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.mencom.2023.01.023.

- [47] A. Andreani, M. Rambaldi, G. Mascellani, and P. Rugarli, "Synthesis and diuretic activity of imidazo[2,1-b]thiazole acetohydrazones," *Eur J Med Chem*, vol. 22, no. 1, pp. 19–22, 1987, doi: [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(87\)90169-3](https://doi.org/10.1016/0223-5234(87)90169-3).
- [48] D. Xie *et al.*, "Synthesis and antiviral activity of novel  $\alpha$ -aminophosphonates containing 6-fluorobenzothiazole moiety," *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, vol. 192, no. 9, pp. 1061–1067, 2017, doi: <https://doi.org/10.1080/10426507.2017.1323895>.
- [49] V. S. Patil *et al.*, "Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(Benzo [d]thiazol-2-ylamino) phenylprop-2-en-1-one," *Eur J Med Chem*, vol. 59, pp. 304–309, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.020.
- [50] L. Mammino, "Computational chemistry for green design in chemistry and pharmacy: Building awareness in the classroom," *Sustain Chem Pharm*, vol. 18, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.scp.2020.100283.
- [51] G. Melagraki, "Reducing health & environmental impacts of chemical warfare agents: Computational chemistry contributions," *Chemosphere*, vol. 288. Elsevier Ltd, Feb. 01, 2022. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132564.
- [52] L. Mammino, "Computational chemistry and green chemistry: Familiarizing chemistry students with the modes and benefits of promising synergies," *Sustain Chem Pharm*, vol. 29, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.scp.2022.100743.
- [53] M. J. Frisch *et al.*, "Gaussian 09 Revision A.1. Gaussian Inc," Jan. 2009.
- [54] D. Klein, "Chapitre 17. La spectroscopie IR," in *Chimie organique*, in Hors collection Sciences. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 2018, pp. 344–369. [Online]. Available: <https://www.cairn-sciences.info/chimie-organique--9782807314764-p-344.htm>
- [55] M. Faizan and S. Ahmad, "Experimental vibrational spectroscopy (FTIR and FT-Raman) of D-tryptophan and its anharmonic theoretical studies using density functional theory," *J Mol Struct*, vol. 1171, pp. 315–322, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.05.090.
- [56] M. E. Parolo, M. C. Savini, and R. M. Loewy, "Characterization of soil organic matter by FT-IR spectroscopy and its relationship with chlorpyrifos sorption," *J Environ Manage*, vol. 196, pp. 316–322, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.jenvman.2017.03.018.

- [57] M. Fizer, M. Slivka, V. Sidey, V. Baumer, and R. Mariychuk, "XRD, NMR, FT-IR and DFT structural characterization of a novel organic-inorganic hybrid perovskite-type hexabromotellurate material," *J Mol Struct*, vol. 1235, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130227.
- [58] J. Laxman Naik, B. Venkatram Reddy, and N. Prabavathi, "Experimental (FTIR and FT-Raman) and theoretical investigation of some pyridine-dicarboxylic acids," *J Mol Struct*, vol. 1100, pp. 43–58, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.06.064.
- [59] M. Faizan, S. A. Bhat, M. J. Alam, Z. Afroz, and S. Ahmad, "Anharmonic vibrational and electronic spectral study of 2-amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidine: A combined experimental (FTIR, FT-Raman, UV–Vis) and theoretical (DFT, MP2) approach," *J Mol Struct*, vol. 1148, pp. 89–100, 2017.
- [60] J. Savard, "Potentiels d'ionisation et énergies de formation des molécules non polaires- (Deuxième mémoire)," *J. Phys. Radium*, vol. 5, no. 1, 1934, doi: 10.1051/jphysrad:019340050102700i.
- [61] R. G. Pearson, "Chemical hardness and density functional theory," 2005.
- [62] D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, and K. D. Kopple, "Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates," *J Med Chem*, vol. 45, no. 12, pp. 2615–2623, Jun. 2002, doi: 10.1021/jm020017n.
- [63] P. Ertl, B. Rohde, and P. Selzer, "Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties," *J Med Chem*, vol. 43, no. 20, pp. 3714–3717, Oct. 2000, doi: 10.1021/jm000942e.
- [64] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, and J. K. Savjani, "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques," *ISRN Pharm*, vol. 2012, pp. 1–10, Jul. 2012, doi: 10.5402/2012/195727.
- [65] A. R. Coltescu, M. Butnariu, and I. Sarac, "The importance of solubility for new drug molecules," *Biomedical and Pharmacology Journal*, vol. 13, no. 2, pp. 577–583, Mar. 2020, doi: 10.13005/BPJ/1920.
- [66] C. J. Ononamadu and A. Ibrahim, "Molecular docking and prediction of ADME/drug-likeness properties of potentially active antidiabetic compounds isolated from aqueous-

- methanol extracts of *Gymnema sylvestre* and *Combretum micranthum*,” *Biotechnologia*, vol. 102, no. 1, pp. 85–99, 2021, doi: 10.5114/bta.2021.103765.
- [67] F. Suhud, D. H. Tjahjono, T. A. Yuniarta, G. S. Putra, and J. Setiawan, “Molecular docking, drug-likeness, and ADMET study of 1-benzyl-3-benzoylurea and its analogs against VEGFR-2,” in *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Institute of Physics Publishing, Jun. 2019. doi: 10.1088/1755-1315/293/1/012018.
- [68] A. Rousset, M. Nguyen-Distèche, R. Minck, and J. M. Ghuysen, “Penicillin-binding proteins and carboxypeptidase/transpeptidase activities in *Proteus vulgaris* P18 and its penicillin-induced stable L-forms,” *J Bacteriol*, vol. 152, no. 3, pp. 1042–1048, Dec. 1982, doi: 10.1128/jb.152.3.1042-1048.1982.
- [69] E. Jérôme, D. Santos-Martins, A. Tillack, and S. Forli, “AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings,” *J Chem Inf Model*, vol. XXXX, Jul. 2021, doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
- [70] Schrödinger and LLC and Warren Delano, “PyMol.” May 20, 2020.
- [71] D. Guo, Y. Meng, X. Jiang, and Z. Lu, “Hexokinases in cancer and other pathologies,” *Cell Insight*, vol. 2, no. 1, p. 100077, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.cellin.2023.100077.
- [72] E. Van Schaftingen, “Energy Metabolism | Hexokinase/Glucokinase☆,” in *Encyclopedia of Biological Chemistry III (Third Edition)*, J. Jez, Ed., Oxford: Elsevier, 2021, pp. 149–161. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819460-7.00034-7>.
- [73] E. Lindahl, “Molecular Dynamics Simulations,” *Methods Mol Biol*, vol. 443, pp. 3–23, Feb. 2008, doi: 10.1007/978-1-59745-177-2\_1.
- [74] K. Bowers *et al.*, *Molecular dynamics---Scalable algorithms for molecular dynamics simulations on commodity clusters*. 2006. doi: 10.1145/1188455.1188544.

# Annexes

## Annexe A :

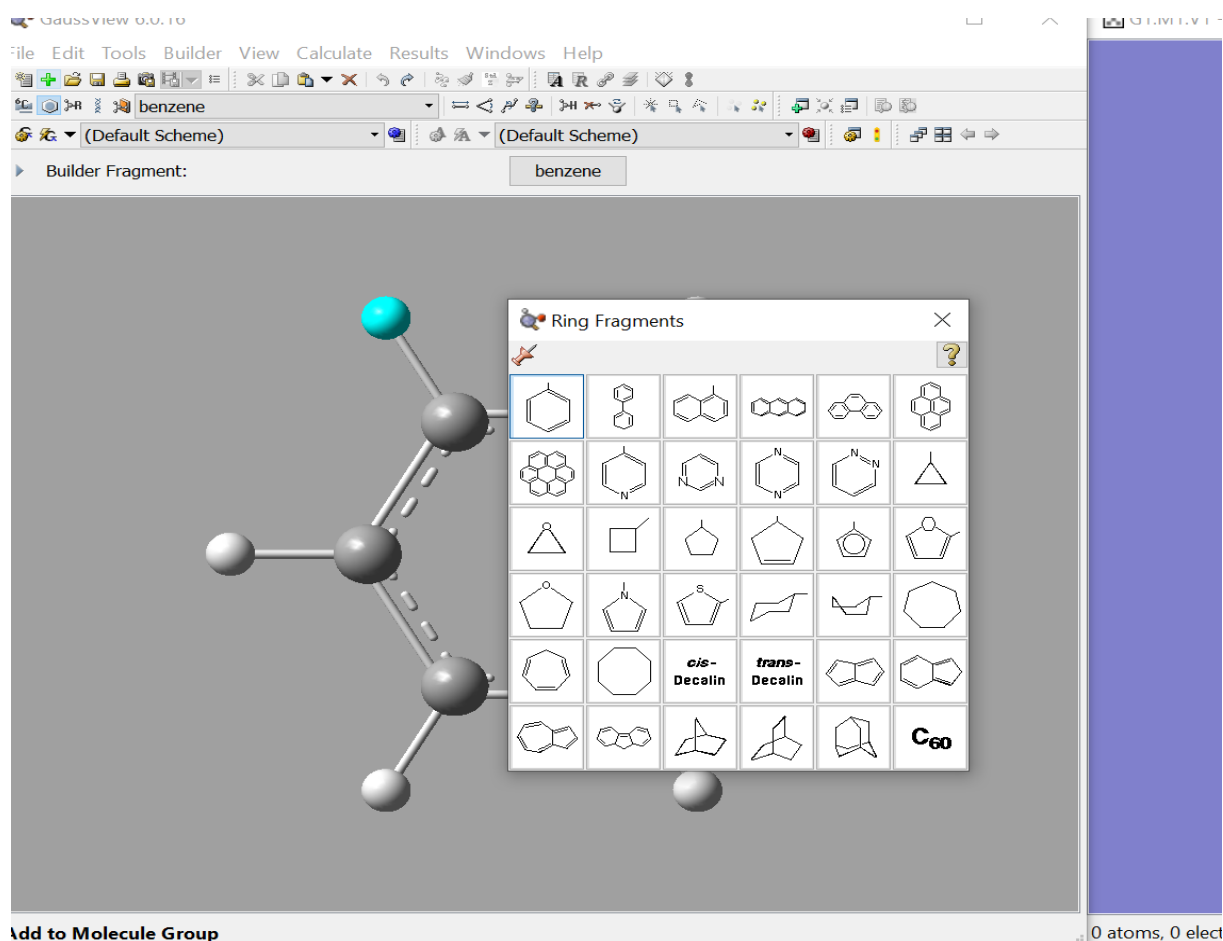
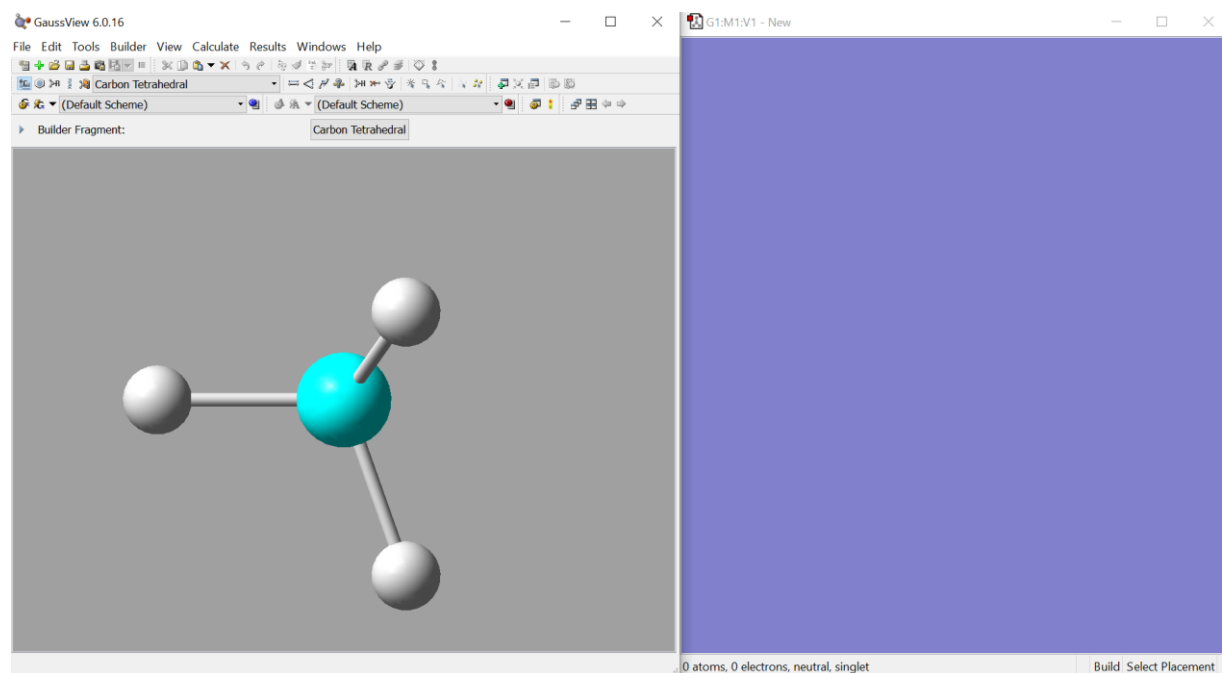
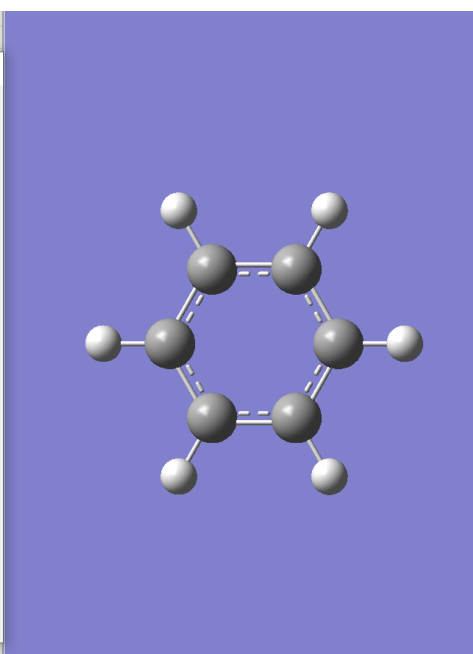
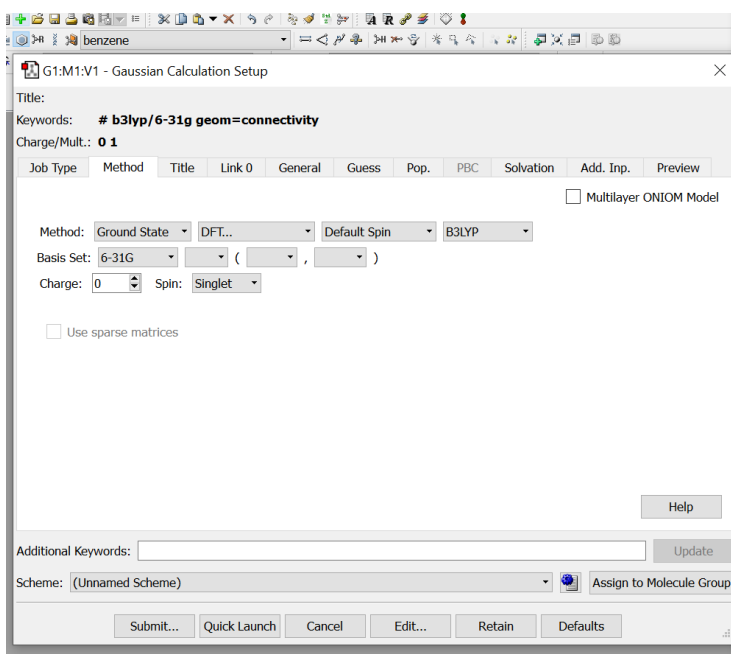
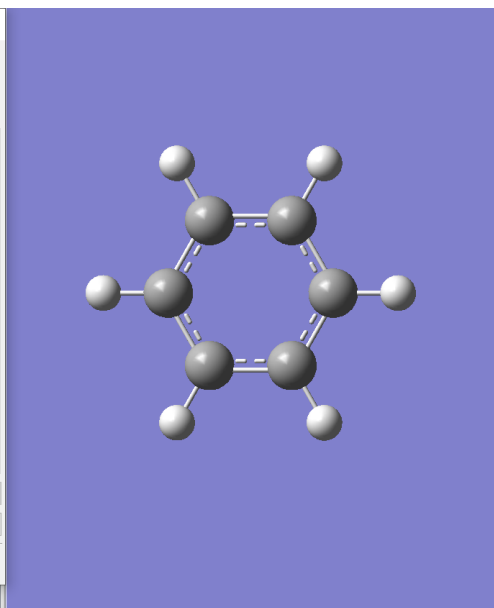
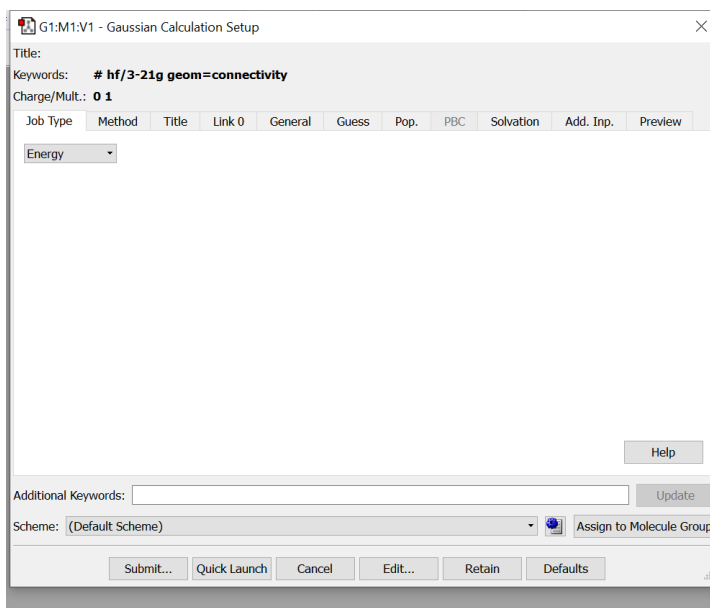


Figure A.1 : Interface de Gaussian09W gaussview6.



**Figure A.2 : Effectuation des calculs à partir de Gaussview6.**

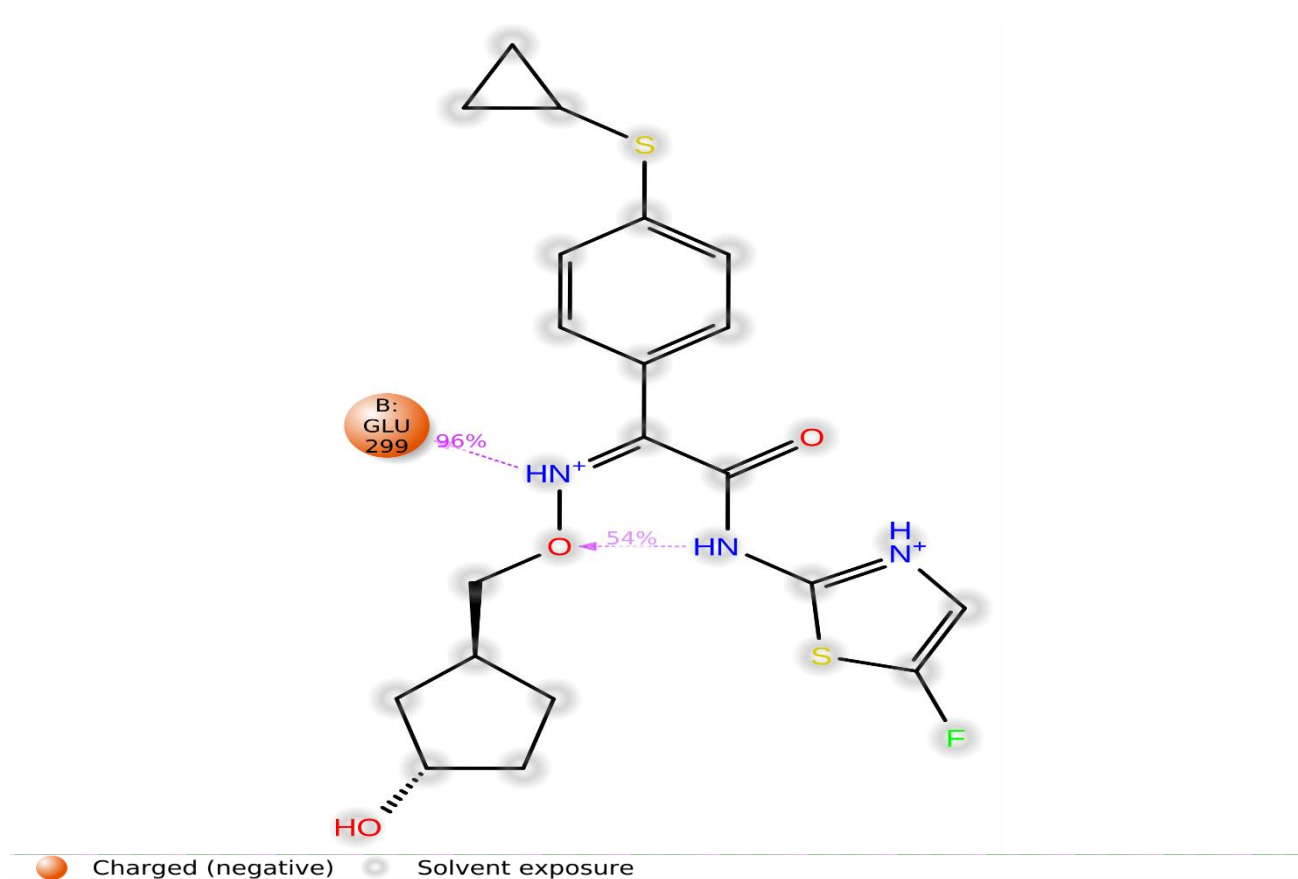


Figure A.3 : Interaction ligand-MTCP.

Tableau A.1 : Longueurs des liaisons optimisées par gaussian

Atome	Longueur de liaison (Å)	Atome	Longueur de liaison (Å)
C1, C2	1.5587	C24, C26	1.3956
C1, C5	1.5733	C24, H27	1.0835
C1, H6	1.0978	C25, C28	1.397
C1, C16	1.5283	C25, H29	1.081
C2, C3	1.5446	C26, C30	1.4008
C2, H7	1.096	C26, H31	1.0841
C2, H8	1.0953	C28, C30	1.4001
C3, C4	1.5319	C28, H32	1.0836
C3, H9	1.0998	C30, S34	1.8556
C3, O14	1.4384	S34, C35	1.8688
C4, C5	1.5473	C35, C36	1.5132
C4, H10	1.0938	C35, C37	1.5135
C4, H11	1.0973	C35, H38	1.0841
C5, H12	1.0976	C36, C37	1.5199
C5, H13	1.0946	C36, H39	1.0844
O14, H15	0.9854	C36, H40	1.0855
C16, H17	1.0933	C37, H41	1.0851
C16, H18	1.0954	C37, H42	1.0849
C16, O19	1.4847	N43, H44	1.0215
O19, N20	1.4358	N43, C45	1.3806
N20, C21	1.3078	C45, N49	1.3137
C21, C22	1.5094	C45, S50	1.8321
C21, C23	1.4896	C46, C47	1.3528
C22, O33	1.2534	C46, H48	1.0787
C22, N43	1.3801	C46, N49	1.3979
C23, C24	1.4086	C47, S50	1.8175



---

C23, C25	1.4085	C47, F51	1.3677
----------	--------	----------	--------

---

Fréquence(cm <sup>-1</sup> )	Absorbance (M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	Fréquence(cm <sup>-1</sup> )	Absorbance (M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )
9.1387000000	415.3666956891		
14.3928000000	25.8054650609	1037.8495000000	121.7081031279
19.0493000000	35.5812873706	1053.3836000000	79.5854375844
21.2189000000	99.5144913959	1067.2343000000	63.7602739871
27.3141000000	0.6134366156	1102.9374000000	8.4982966222
33.9411000000	49.8952359948	1105.0238000000	61.4346746207
41.4005000000	0.3083554949	1106.1888000000	51.8969523667
45.5292000000	81.6119047610	1113.1864000000	28.8148964265
57.4565000000	55.6994350636	1117.7611000000	568.7669589528
69.5329000000	17.5565178937	1130.6039000000	13.3591070574
77.1998000000	39.5323434467	1138.2070000000	64.1205289499
90.9154000000	51.4058019755	1161.0997000000	13.1968653998
101.1502000000	10.3057585597	1173.2869000000	10.7116159017
121.6503000000	24.5561315493	1197.6163000000	92.7292423458
153.5242000000	96.1020372558	1199.5590000000	66.5350200994
164.4831000000	56.2671971650	1205.2094000000	676.5904967189
180.3206000000	55.2279258087	1218.7856000000	16.8212630801
190.6825000000	25.7880572669	1220.6229000000	4.5776217964
191.9522000000	13.1516631324	1224.8286000000	13.1225570395
215.7872000000	108.8663530720	1238.8805000000	20.2380816808
233.1262000000	41.1643797869	1248.8694000000	57.7414655552
269.3348000000	17.8233257867	1253.2376000000	82.5839693712
283.3619000000	9.9537162853	1276.1451000000	9.1795725364
295.9945000000	15.5508521781	1281.9444000000	581.7537441023
320.5837000000	1732.0303123526	1306.8414000000	10.3648392048
328.2146000000	28.4435514002	1320.3338000000	38.8469070742
341.6845000000	222.7695562081	1334.4362000000	135.8914405618
357.5947000000	47.6648573724	1335.0347000000	107.1730477062
362.9142000000	25.1974067428	1344.0779000000	8.1297069660
373.3721000000	67.7094279294	1354.7402000000	10.5319675206
390.8488000000	107.5951487277	1356.2674000000	3.9600787527
396.3392000000	46.6863307999	1375.0605000000	3.5459105231
405.2981000000	28.5676840360	1375.8240000000	8.6939973508
425.5630000000	0.6262098585	1388.2128000000	4.4566348049
445.2355000000	18.5171412830	1400.7887000000	36.5576198099
451.1019000000	242.6977843956	1418.5535000000	34.0704468094
476.1767000000	2.9364809054	1422.5776000000	12.0393305497
503.2389000000	16.6032353725	1451.6204000000	26.9291532828
511.8863000000	169.3103795126	1510.5533000000	13.7528334801
523.0571000000	75.9702749440	1521.7715000000	18.3193790923
551.5283000000	52.9155741371	1528.6539000000	8.6424326757
604.4284000000	446.1565670807	1533.5407000000	7.3266649036
617.8406000000	317.1117150824	1542.5384000000	12.4810072095
629.0989000000	6.6667633372	1551.0111000000	176.3283024589
649.9836000000	127.6657790247	1553.5351000000	50.4198619549
658.0632000000	68.3928012659	1576.8398000000	130.4144304128
665.2102000000	13.0906841703	1595.8470000000	2687.8412054906
689.9451000000	186.5845074898	1614.5694000000	9.4730834580
722.6413000000	34.7277456418	1619.6239000000	9.5748065684
746.8736000000	160.7849679297	1647.1661000000	191.6505069117
756.2090000000	87.8722636986	1651.7446000000	224.9305323435
769.2077000000	21.7241570396	1708.9430000000	310.3985423863
775.9957000000	204.5405196450	3040.9304000000	20.9309751474
810.5865000000	6.4891537992	3054.1430000000	63.2428340792

819.1725000000	8.5912258353	3061.5752000000	56.5285615248
834.2291000000	337.5069321232	3063.9834000000	10.8400482904
849.4455000000	256.7801013050	3076.1483000000	46.8739376794
853.9184000000	117.8923519844	3079.4668000000	47.0222819766
857.5343000000	330.6526875381	3096.9181000000	40.5651417990
862.6057000000	61.0605934257	3121.0049000000	41.4766297135
870.1063000000	226.6420726285	3131.0114000000	22.6970529607
870.8784000000	30.8440426860	3147.9061000000	24.3248976235
877.8767000000	395.0589830760	3159.5774000000	10.4992003562
897.9253000000	52.6830867081	3167.6095000000	13.7065540420
915.1101000000	230.7141880169	3203.7371000000	7.2506149819
928.9537000000	49.2399488352	3211.6748000000	8.4912462670
935.8892000000	77.5027926674	3227.9019000000	2.0671836662
944.7819000000	7.6103182396	3245.0658000000	0.9457569139
968.2435000000	276.5844193635	3246.8762000000	7.8365712216
978.2180000000	398.2529657290	3259.9659000000	16.5446690805
1002.1749000000	9.5549694655	3262.5666000000	1.8383257048
1003.6001000000	100.8729922700	3294.3170000000	6.2415830403
1011.1776000000	43.9565424341	3421.2818000000	396.7709034896
1028.6367000000	162.6670526767	3631.8510000000	3.3764077091

**Tableau A.2 : Les fréquences et l'absorbance de la molécule en IR.**

### A.1 Protein Data Bank (PDB)

Protein data bank\* est une banque de données de structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques (protéines et acides nucléiques). Les données structurales viennent en majorité des expériences de diffraction des rayons X et de RMN. Les modèles peuvent être déposés après avoir satisfaits des tests de validité (p.ex. stéréochimie, indices statistiques sur l'affinement). Les structures sont disponibles gratuitement et peuvent être téléchargées sur internet (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>).

Chaque structure a un identifiant, se composant de 4 lettres ou chiffres.

\* H. Berman, K. Henrick, and H. Nakamura, *Announcing the worldwide protein data bank*, *Nature Structural Biology*, vol. 10, p. 980, 2003.

**Tableau A.3 : Liste des acides aminés et leurs abréviations.**

Acide aminé	Code 3 lettres	Code 1 lettre
Acide glutamique	Glu	E
Acide aspartique	Asp	D
Alanine	Ala	A
Arginine	Arg	R
Asparagine	Asn	N
Cystéine	Cys	C
Glutamine	Gln	Q
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H

Isoleucine	Ile	I
Leucine	Leu	L
Lysine	Lys	K
Méthionine	Met	M
Phénylalanine	Phe	F
Proline	Pro	P
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y
Valine	Val	V

## ملخص :

تم فحص التركيب والنشاط البيولوجي لمشتق الثيازول المعروف باسم

(2Z)-2-(4-cyclopropylsulfanylphényl)-N-(5-fluoro-1,3-thiazol-2-yl).-2-[[[(1S)-3-hydroxycyclopentyl]méthoxyimino]acetamide

باستخدام أدوات التحليل الهيكلي المتطور اكتشفنا هيكلها الجزيئي الدقيق ووجدنا تفاعلات بين الجزيئات مهمة

أظهرت الاختبارات البيولوجية فعالية دوائية محتملة ، بما في ذلك تثبيط الإنزيم المسؤول عن تكوين جدران الخلايا البكتيرية. أظهر أيضًا أن المادة قابلة للتحلل البيولوجي ولها حد أدنى من السمية. تشير هذه البيانات إلى أن مشتق الثيازول هذا قد ADMET بحث يكون هدفًا مناسبًا لتطوير الأدوية. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسة لفهم آليات عملها بشكل أفضل وتحسين صفاتها الدوائية

## Résumé :

La structure et l'activité biologique d'un dérivé de thiazole connu sous le nom 2Z)-2-(4-cyclopropylsulfanylphényl)-N-(5-fluoro-1,3-thiazol-2-yl).-2-[[[(1S)-3-hydroxycyclopentyl]méthoxyimino]acetamide ont été examinées. À l'aide d'outils d'analyse structurelle sophistiqués, nous avons découvert sa structure moléculaire exacte et trouvé des interactions intermoléculaires cruciales. Des tests biologiques ont montré une efficacité pharmacologique potentielle, notamment l'inhibition de l'enzyme responsable de la création des parois cellulaires bactériennes. La recherche ADMET a également démontré que la substance est biodisponible et a une toxicité minimale. Ces données suggèrent que ce dérivé de thiazole pourrait être un candidat approprié pour le développement de médicaments. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre ses mécanismes d'action et améliorer ses qualités pharmacologiques.

## Abstract:

The structure and biological activity of a thiazole derivative known as 2Z)-2-(4-cyclopropylsulfanylphényl)-N-(5-fluoro-1,3-thiazol-2-yl).-2-[[[(1S)-3-hydroxycyclopentyl]méthoxyimino]acetamidewere examined. Using sophisticated structural analysis tools, we discovered its exact molecular structure and found crucial intermolecular interactions. Biological tests have showed potential pharmacological efficacy, including inhibition of the enzyme responsible for the creation of bacterial cell walls. The ADMET research also demonstrated that the substance is bioavailable and has minimal toxicity. These data suggest that this thiazole derivative might be a suitable target for medication development. More study is needed to better understand its mechanisms of action and improve its pharmacological qualities.