

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université MOHAMED Boudiaf – M'Sila



Faculté des sciences

Département de chimie

Mémoire de Fin d'Études

En vue de l'obtention du diplôme de

Master (LMD)

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Intitulé :

*Etude théorique de la régéosélectivité de la réaction 1-3 DIPOLAIRE
entre d'azides et des alcènes activés.*

Présenté par :

BOUEGHRARA CHEYMA

Encadré par :

Dr .BOUACHA SAMIR

Promotion 2021-2022

Remerciements

Tout d'abord, je remercie Dieu qui est capable de tout pour me donner

Courage, force et patience pour faire ce travail.

Je voudrais aussi remercier:

Mon encadreur M. Bouacha Samir

M. Chef du département de chimie : KHENICHE HAKIME

Ma chère famille en particulier mon père (miséricorde de Dieu sur lui)

Professeurs du Département de chimie et toutes les personnes

directement ou indirectement concernées.

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes très chers parents pour leurs

sacrifices et Pour tous les petits qu'ils m'ont donné jusqu'à ce que j'arrive sur cette scène.

À mes sœurs tasnim et djohaina et je leur souhaite bonne chance dans leurs études.

À mes frères cherif et baraa

À ma sœur Khawla, son mari yacin et leur fils Haitham

À tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidé à mener à bon terme la réalisation de ce travail.

Bougherara cheyma

ملخص

في هذا العمل، من ناحية اقترحنا دراسة التفاعل الكيميائي (ريجيوسلكيفيتي) لتفاعل تحميل حلقي (CD13) ثنائي القطب 1.3

بين (ازيد الميثيل) البنزين وايثيل البنزين باستخدام عدة مناهج نظرية منها حساب حواجز التنشيط وتطبيق نموذج دومينغو واستخدام طريقة هوك (المدارات الحدودية) تتوافق النتائج النظرية للريجيوسلكيفيتي مع البيانات التجريبية.

من ناحية أخرى، النشاط البيولوجي ضد متفطرة السل/ ألفا ستيرول ديميثيلاز

يمكن دراسته بواسطة تقنية الالتحام للمنتجات

لهذا التفاعل (2 ريجيوزومير). يمكن استخدام المعلومات التي تم الحصول عليها من الالتحام الجزيئي لتصميم مثبطات قوية جديدة

الكلمات الرئيسية:

1.3 التحميل الدراجي ثنائي القطب، DfT

، الالتحام الجزيئي، (متفطرة السل)، ألفا-ستيرول ديميثيلاز

Résumé :

Dans ce travail, d'une part nous avons proposé d'étudier la réactivité chimique (la régiosélectivité) d'une réaction de type de cycloaddition 1.3 dipolaire(CD13) entre (l'azidométhyl)benzène et d'éthynylebenzène en utilisant plusieurs approches théoriques différentes : calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation de la règle de Houk (les orbitales frontières). Les résultats théoriques de la régiosélectivité sont en accord avec les données expérimentales. D'une autre part, on peut étudier l'activité biologique contre Mycobacterium tuberculosis (tuberculose)/alpha-sterol demethylase par la technique de Docking pour les produits (2 régiosomères) de cette réaction.

Les informations obtenues à partir de docking moléculaire peuvent être utilisées pour la conception des nouveaux inhibiteurs puissants.

Mots clés :

Cycloaddition 1.3 dipolaire, DFT, docking moléculaire, Mycobacterium tuberculosis (tuberculose), alpha-sterol demethylase.

Summary:

In this work, on the one hand we proposed to study the chemical reactivity (regioselectivity) of a 1.3 dipolar cycloaddition reaction (CD13) between (azidomethyl)benzene and ethynylbenzene using several different theoretical approaches: calculation of activation barriers, application of Domingo model and use of Houks rule (frontier orbitals). Theoretical results of regioselectivity are in agreement with experimental data.

On the other hand, the biological activity against Mycobacterium tuberculosis (TB)/alpha-sterol demethylase can be studied by the docking technique for the products (2regiosomers) of this reaction. The information obtained from molecular docking can be used for the design of new potent inhibitors.

Key words:

1.3 dipolar cycloaddition , DFT, molecular docking, Mycobacterium tuberculosis (tuberculosis), alpha-sterol demethylase.

Liste des abréviations :

CD13 : cycloaddition 1.3 dipolaire

FMO : la théorie des orbitales moléculaires frontières

HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

DFT : la théorie de la Fonctionnelle de la Densité.

OM : Orbitale moléculaire

B3LYP : Becke 3- parameter Lee-Yang-Parr

RMSD : Root-mean-square derivation

PDB : Protein data bank

MQ : Mécanique Quantique.

TS : Transition State.

CA : Cycloadduit

DEN : Demande Electronique Normale

DEI : Demande Electronique Inverse

TB : tuberculose

BK : Bacilles de Koch

Liste des figures :

<i>Fig. I.1. Caractéristiques d'une réaction de cycloaddition.....</i>	<i>6</i>
<i>Fig. I.2: Désignations des cycloaddition par convention d'électron et convention d'atome. (A) 6-électrons cycloaddition et (B) 4-électrons cycloaddition.....</i>	<i>7</i>
<i>Fig II.2.1 : Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.....</i>	<i>20</i>
<i>Fig II.2.2 : Profil énergétique d'une réaction chimique en deux étapes.....</i>	<i>22</i>
<i>FigII.4: docking protein-ligand.....</i>	<i>26</i>
<i>Fig.III.1 :Réaction 1- entre l'(azidométhyl)benzène et d'éthynylebenzène 3 Dipoliare.....</i>	<i>34</i>
<i>Fig.III.2 : Structure de l'état de transition de l'isomère 1.4.....</i>	<i>38</i>
<i>Fig.III.3 : Structure de l'état de transition de l'isomère 1.5.....</i>	<i>38</i>
<i>FigIII.5:Mycobacteriumtuberculosis.....</i>	<i>45</i>
<i>Fig.III.6 : Structure de Mycobacteriumtuberculosis (tuberculose)/alphasteroldemethylase.....</i>	<i>47</i>
<i>Fig.III.7: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 1 au niveau le site actif de 1EA1.....</i>	<i>50</i>
<i>Fig.III.8: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 2au niveau le site actif de 1EA1.....</i>	<i>52</i>
<i>Fig.III.9: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 3(référence)au niveau le site actif de 1EA1.....</i>	<i>52</i>

Liste des tableaux:

Tableau.III.1 : Energies des orbitales frontalières pour les deux réactifs au niveau théorique RB3LYB/6-31G (d,p).....	35
Tableau III.2 : Propriétés globales du Dipôle et Dipolarophile.....	35
Tableau III.3 :Angles et longueurs des liaisons formées pour l'isomère 1.4.....	38
Tableau III.4 :Angles et longueurs des liaisons formées pour l'isomère 1.4.....	39
Tableau III.5 : Energies relatives (énergie d'activation et énergie de réaction) en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G (d, p) pour la réaction CD13 entre A et B.....	39
TableauIII.6 : Propriétés locales du diène (R1) et diénophile (R2),k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée.....	41
Tableau III.7 . : Résultats de l'analyse d'amarrage des srucures 1, 2 et 3, respectivement.....	49

Liste des schéma:

Schéma.I.1 : simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire.....

Error! Bookmark not defined.

Schéma I.2 : Cycloaddition dipolaire-1,3 avec des alcènes monosubstitués.....

Error! Bookmark not defined.

Schéma III.1 : Énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions entre lesOMs.....

ror! Bookmark not defined.

SchémaIII.2 :.Profile énergétique, en kcal/mole de la

réactionCD13.....Error! Bookmark not defined.

SchemaIII.3 :Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices $\omega k+$

(Electrophile)/NK(Nucléophile).....Er

ror! Bookmark not defined.

Schéma.III.4 : règle de

Houk.....Error! Bookmark not defined.

Schéma.III.5 : lapathogènese de la tuberculose et la

transmission.....Error! Bookmark not defined.

Table des matières :

Résumé

Summary

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des schémas

INTRODUCTION GENERALE

PARTIE A : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Les réactions de cycloaddition.....

Error! Bookmark not defined.

I.1. Les réactions de

cycloaddition.....Error! Bookmark not defined.

I.2. la cycloaddition 1,3-

dipolaireError! Bookmark not defined.

I.2.1. Introduction

Error! Bookmark not defined.

I.2.2. type des

dipôle 1.3.....Error! Bookmark not defined.

I.2.3. Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire

.....Error! Bookmark not defined.

I.2.4. La	
<i>régéoselectivité</i>	Error!
Bookmark not defined.	
I.2.5. Les travaux sur	
<i>l'azide</i>	Error! Bookmark not defined.
Chapitre II : approches	
theoriques	Error! Bookmark not defined.
II.1. Introduction	Error! Bookmark not defined.
II.2. La modélisation	
<i>moléculaire</i>	Error! Bookmark not defined.
II.3. Approches théoriques de la réactivité	
<i>chimique</i>	Error! Bookmark not defined.
II.3.1. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)	20
II.3.2. La théorie de l'état de transition	21
II.3.3. Exploration de la surface de potentiel, application à la réactivité chimique.	
.....	21
II.3.4. Indices chimiques globaux dérivant de DFT	21
II.3.5. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT	
<i>conceptuelle</i>	24
II.3.6. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k	25
II.4. L'amarrage moléculaire < Docking	
<i>></i>	Error! Bookmark not defined.
II.5. Les outils du docking moléculaire	26

II.5.1.	
<i>Ligand</i>	Error!
Bookmark not defined.	
II.5.2.	
<i>Récepteur</i>	Error!
Bookmark not defined.	
II.5.3. Les logiciels de docking	27
Reference	28

PARTIE B : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III : Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire 1.3 par la méthode DFT, ainsi que l'étude de l'activité biologique de triazole sur la cible thérapeutique de Mycobacterium tuberculosis par le docking moléculaire.....**Error! Bookmark not defined.**

III.1.	
<i>Introduction</i>	Error!
Bookmark not defined.	

III.2. Résultats et discussions	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

III.2.1. Prédiction du caractère NED/IED	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

III.2.2. L'analyse par des propriétés globales	Error! Bookmark not defined.
---	-------------------------------------

III.2.3. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale	Error! Bookmark not defined.
--	-------------------------------------

III.2.3.1. Calcul des barrières d'activation	37
---	----

III 2.3.2. L'analyse basée sur des propriétés locales	40
--	----

III. 2.3.3. Utilisation de la règle de Houk	42
--	----

Conclusion.....	43
III.3:triazole structure et activités biologiques	44
III.3.1.Introduction.....	44
III.3.2. Mycobacteriumtuberculosis (tuberculose)/alpha-steroldemethylase.....	Error! Bookmark not defined.
III.3.3.MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	47
-Préparation de protéine	47
-Préparation des ligands.....	Error! Bookmark not defined.
-Génération des grilles de récepteur.....	48
-Amarrage (Docking).....	48
III.3.3.Résultats et discussion.....	49
Reference.....	53
Conclusion générale.....	55

Introduction générale

La modélisation est devenue une pratique courante dans de nombreux domaines scientifiques, en particulier en chimie. Elles sont particulièrement nécessaires pour les quelques éléments radioactifs, leurs composés, qui sont particulièrement difficiles à étudier expérimentalement. La modélisation moléculaire consiste à construire des modèles de molécules ou un groupe de molécules, afin de mieux comprendre leur structure et d'autres propriétés physiques et chimiques.

D'un point de vue chimique, la molécule est un groupe d'atomes liés ensemble par des liaisons chimiques. Il existe différents types de modèles qui peuvent être classés par ordre de priorité : Pour calculer l'interaction d'une molécule avec une autre, la description doit explicitement prendre en compte les électrons. Nous utiliserons des méthodes ab initio, DFT ou semi-expérimentales, basées sur la mécanique quantique (QM).

L'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functionnal Theory) qui est un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Tout d'abord, ces études montrent la nécessité d'une démarche conjointe théorie/expérience. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa.

Les théories quantiques de la réactivité chimique permettent, actuellement, de justifier et prédire d'une façon rationnelle les régiosélectivités et stéréosélectivité expérimentales. En effet, plusieurs travaux relatifs à la prédiction théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de cycloaddition Diels-Alder et dipolaires 1,3 ont fait l'objet d'études théorique et expérimentales.

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, allant de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'au patient, dans lequel les essais cliniques succèdent au développement préclinique. L'identification et la mise au point de nouveaux médicaments se fait par l'amarrage moléculaire ou docking moléculaire sert souvent à déterminer l'orientation de petites molécules liées à leurs protéines ciblées afin de calculer leurs affinité et niveau d'activité. Ainsi, l'amarrage joue un rôle important dans la conception pensée de nouveaux médicaments.

Dans ce travail, on se propose d'étudier la réactivité chimique d'une réaction de cycloaddition 1.3 dipolire en utilisant plusieurs approches théoriques et on étudie aussi la réactivité biologique pour les deux produit de cette réaction Mycobacterium tuberculosis (tuberculose)/alpha-sterol demethylase par la technique de Docking.

Le manuscrit de cette thèse est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre intitulée étude bibliographique présente un rappel général sur les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires et les différentes approches théoriques utilisées.*
- Le deuxième chapitre présente les résultats de notre étude, concernant la prédiction théorique de la régiosélectivité réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires (CD13) entre l'(azidométhyl) benzène et d'éthynylebenzène.*

-Le troisième chapitre présente les résultats de la prédiction de l'activité biologique contre Mycobacterium tuberculosis (tuberculose)/alpha-sterol demethylase par la technique de Docking

Enfin, ce manuscrit se termine par une conclusion générale et des perspectives.

Partie A :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE
(Aspects théoriques)

Chapitre I : Les réactions de cycloaddition

1.1. Les réactions de cycloaddition

Une réaction de cycloaddition indique l'addition de deux réactifs π pour former un adducte cyclique avec formation de liaison aux extrémités des composants π et réduction concomitante de la longueur π dans chaque composant. Les cycloaddition sont biomoléculaires comme le montre la réaction Diels-Alder (Fig. I.1) dans laquelle deux systèmes π interagissent pour former deux liaisons σ et une nouvelle liaison π dans le cycloadduct. En matière de variation du nombre de σ liaisons, $\Delta\sigma$ (nombre de σ liaisons formées dans le produit nombre de σ liaisons rompues dans le réactif), la cycloaddition est caractérisée par $\Delta\sigma = 2$. (Les cycloaddition impliquant plus de deux π composants sont relativement peu nombreuses lorsque $\Delta\sigma > 2$.)

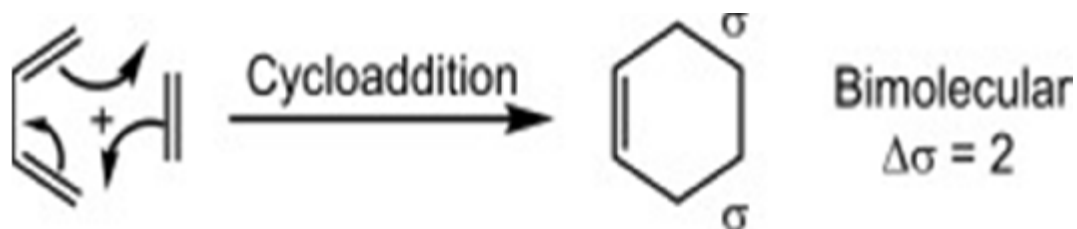


Fig. I.1. Caractéristiques d'une réaction de cycloaddition.

Les réactions de cycloaddition sont réversibles, et il est possible d'effectuer la réaction inverse par un choix approprié de substrats et de conditions de réaction. La cycloaddition inverse est appelée rétro cycloaddition ou cyclo réversion. La rétro cycloaddition est unimoléculaire et communément, $\Delta\sigma = -2$.

Les cycloaddition sont désignées par des conventions d'électrons et d'atomes.

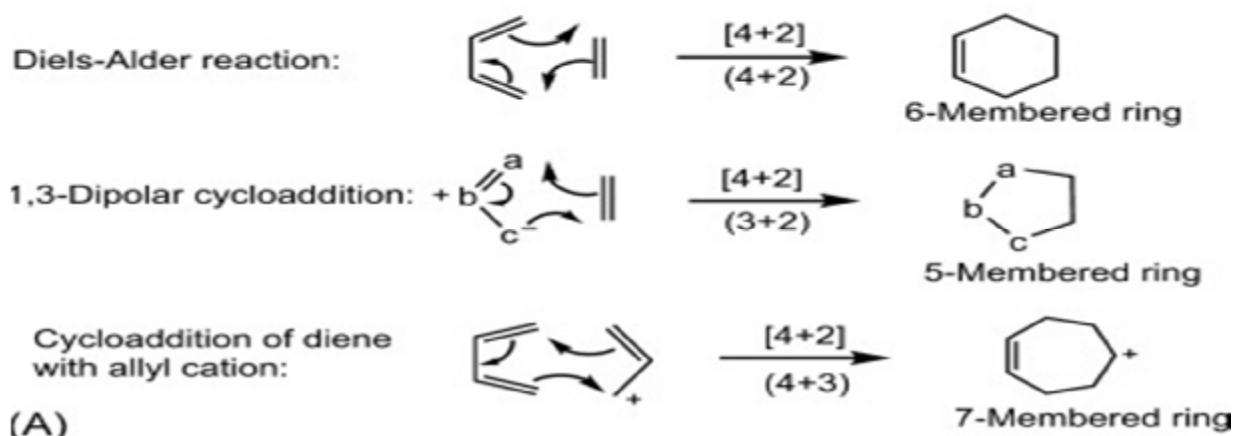
Convention électronique : Par convention électronique, une cycloaddition est désignée comme cycloaddition $[l + m]$, où l et m indiquent le nombre d'électrons impliqués dans les deux composants.

Convention atomique : Par convention atomique, une cycloaddition est désignée comme cycloaddition $(l + m)$ dans laquelle l et m indiquent le nombre d'atomes impliqués dans les deux composants.

Ainsi, la désignation $[l + m]$ décrit le nombre d'électrons participant à la cycloaddition, tandis que $(l + m)$ indique le nombre d'atomes. La convention électronique est plus importante en ce qui concerne le mécanisme de la réaction. La convention atomique, cependant, identifie la taille de l'anneau du produit.

Ces désignations de cycloaddition sont illustrées par quelques exemples à la fig. I.2.

Cycloadditions involving 6 electrons ($4n+2, n = 1$)



Cycloadditions involving 4 electrons ($4n, n = 1$)

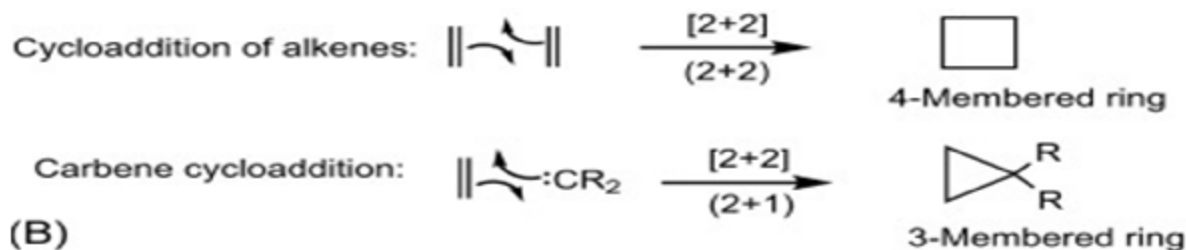


Fig. I.2. Désignations des cycloaddition par convention d'électron et convention d'atome. (A) 6-électrons cycloaddition et (B) 4-électrons cycloaddition.

Par convention d'électron, les trois exemples de cycloaddition de 6-électrons dans Fig. A.2 A sont $[4 + 2]$ cycloaddition, un composant fournissant 4 électrons et l'autre 2 électrons. Par convention atomique, la réaction Diels-Adler est une cycloaddition $(4 + 2)$ produisant un anneau à six membres, la cycloaddition 1,3-dipolaire est un $(3 + 2)$ cycloaddition donnant un anneau à cinq membres, et la cycloaddition de butadiène avec un cation allylique est un $(4 + 3)$ cycloaddition formant des sept bagues à membre. Dans les cycloaddition impliquant un total de 4 électrons à la Fig. 3.9B, les deux exemples indiquent une $[2 + 2]$ cycloaddition. Toutefois, la cycloaddition de deux alcènes est une cycloaddition $(2 + 2)$ donnant un anneau à quatre chaînons, et la cycloaddition de carbène est une $(2 + 1)$ cycloaddition formant un anneau de cyclopropane. Les réactions de cycloaddition sont les plus polyvalentes et nombreuses parmi les quatre classes péricycliques.[1]

Notre travail est basé sur la réaction 1,3-dipolaire cycloaddition, donc nous devons faire un bref rappel à propos de ce type de réaction de cycloaddition

I.2. la cycloaddition 1,3-dipolaire :

I.2.1.Introduction :

Depuis qu'Huisgen a présenté le concept du 1,3-dipôle [2], un gros travail a été fait sur la cycloaddition dipolaire; Différents dipôles et dipolarophiles ont été utilisés et la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles à cinq liaisons a été réalisée.

Ce sont des réactions péri cycliques qui ont été décrites au début des années 1960, par Woodward et Hoffmann [3], Les réactions de cycloaddition de 1,3-dipolaire constituent un processus remarquablement utile, caractérisé par une application variée dans la synthèse des hétérocycles, comparaison avec les réactions de Diels-Adler pour la formation de systèmes carbocycliques.

I.2.2.type des dipôle 1.3 :

Huisgen a défini la cycloaddition au 1,3-dipolaire en tant que réaction entre le 1,3-dipolaire et le dipolarophile pour former un cycle à cinq chaînes[4]. Le dipôle est décrit par une espèce zwitterionique et le dipolarophile constitue un système à liens multiples, Cette réaction est de type $\pi^4s+\pi^2s$, autorisée par les règlements de Woodward et Hoffmann.

Les 1,3-dipôles sont non facturés, des entités isoélectroniques de l'anion allylique, quatre électrons π sont délocalisés sur trois atomes adjacents.

Ce décalage est le résultat d'une mésomérie de structures électroniques; structure d'octet zwitterionique[5], structure de sextuor zwitterionique et structures biradicalaire [6].

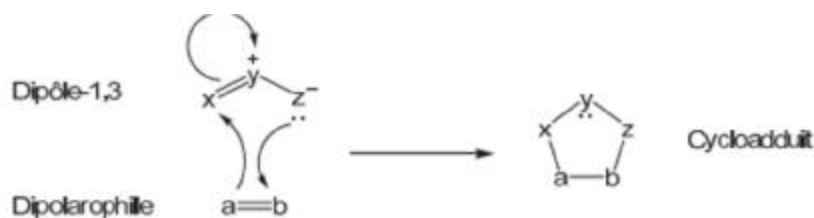


Schéma.I.1. simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les 1,3-dipôles se divisent en deux catégories :

- les dipôles de type propargyl-allényle
- les dipôles de type allyle.[7]

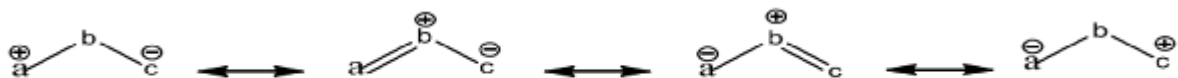
Première catégorie : 1,3-dipôle de type propargyl-allényle.

Ce sont dipôles possèdent une quatrième orbitale π située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle, dans ce cas l'atome y est hybridé sp .[8]



Deuxième catégorie : 1,3-dipôle de type allyle

Ce sont dipôles qui présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 .[8]



La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique, Il ne peut y avoir qu'un seul atome d'azote. Les dipôles de type allylique ils possèdent une structure en angle et l'atome central peut être de l'azote un oxygène ou un soufre. [8]

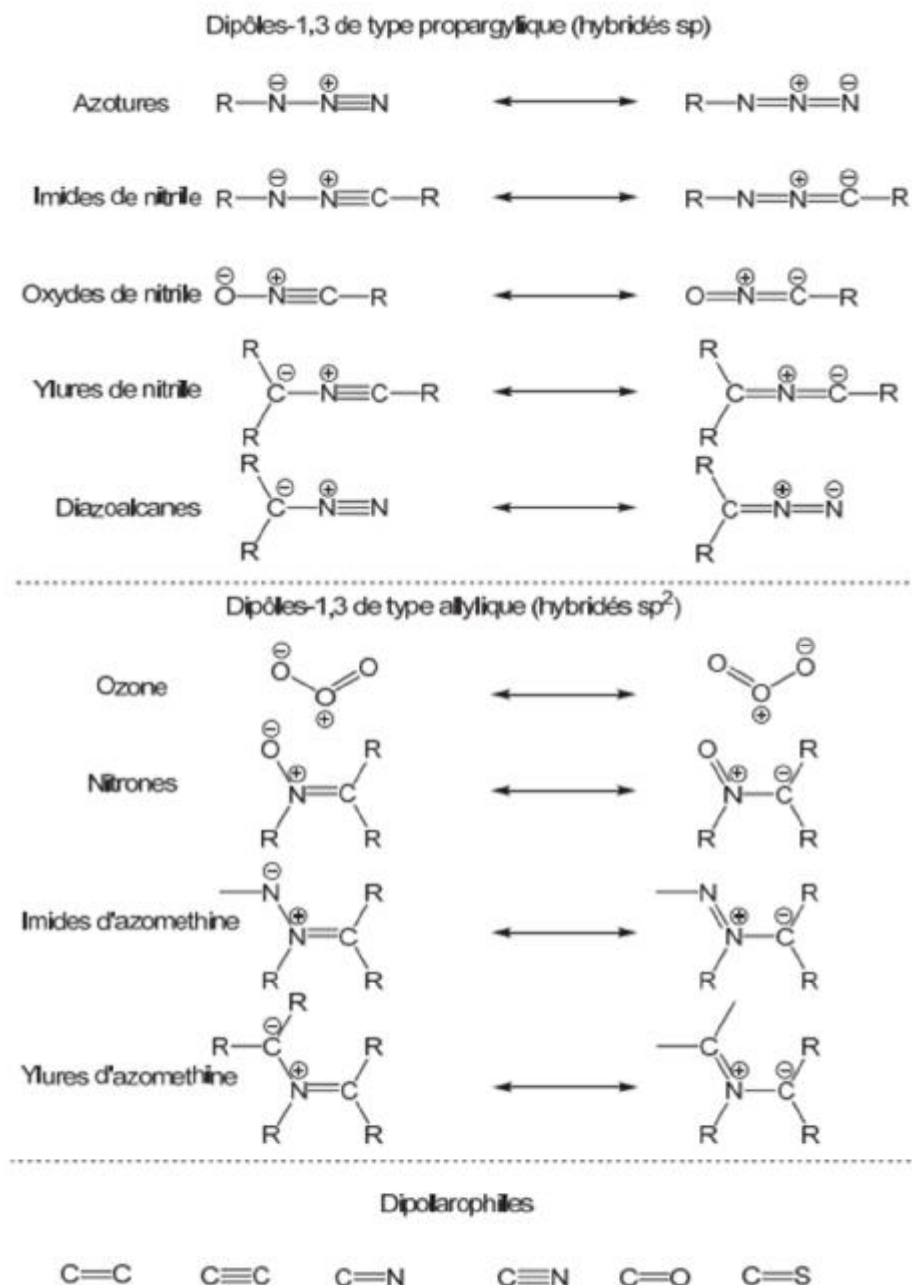
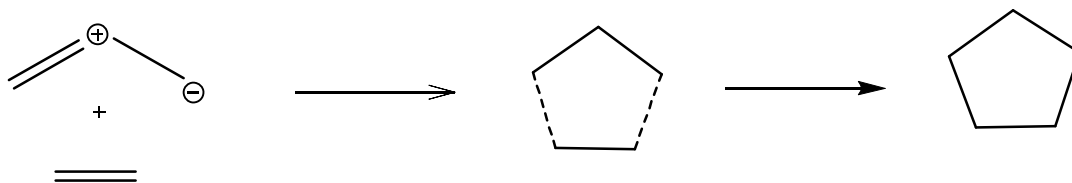


Fig. I.3 Les différents dipôles-1,3

1.2.3. Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire

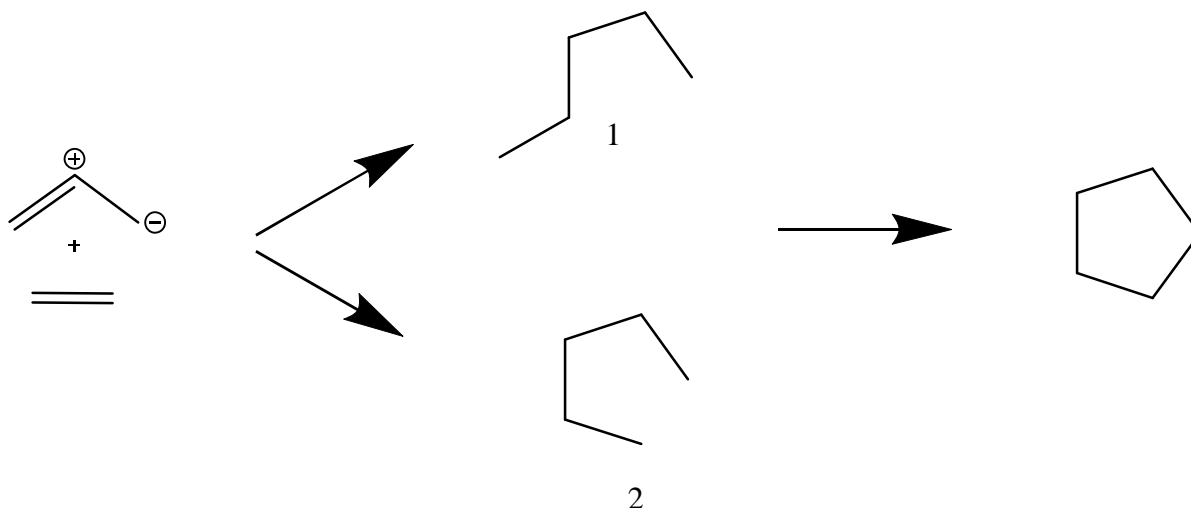
D'après Huisgen, les réactions de la cycloaddition 1,3-dipolaire sont produites par des mécanismes péricycliques concertés développant 6 électrons supra-supra, conformément aux règles de Woodward-Hoffmann. Le dipôle et le dipolarophile sont ajoutés selon un mécanisme concerté, dans lequel les deux liaisons σ sont formées simultanément mais pas nécessairement à la même vitesse. [5,9]



Huisgen a défendu son mécanisme sur la base de constatations expérimentales, appuyées par des considérations théoriques, comme les mesures cinétiques, les résultats stéréochimiques et les effets de solvant et de substituant. Ce mécanisme concerté prend place en une seule étape et ne passe pas par un intermédiaire réactif. [10]

À l'aide de la théorie des orbitales moléculaires, Huisgen a mentionné cela pendant la réaction. Il y a interaction entre un système à 4 électrons présent dans le 1,3-dipôle et un système dipolarophile. En réalité, le 1,3-dipôle, possédant quatre électrons. Ventilés sur trois orbitales P parallèles, peut échanger avec une oléfine dans un état de transition à 6 électrons, énergiquement favorisé par les relations de Woodward-Hoffmann.

d'autre part, Firestone [11] a proposé un mécanisme non coordonné pour ces réactions, entraînant un médiateur biradicalaire qui a une conformation ample cyclique (1) ou (2).



Il donnait les mêmes arguments de Huisgen pour défendre son mécanisme concerté. Le mécanisme de Firestone passe par deux étapes

La première étape : une seule liaison σ qui est formée conduisant au biradicalaire ainsi intermédiaire.

La deuxième étape : l'intermédiaire biradicalaire se ferme en cycle à cinq chaînons après avoir dépassé une faible barricade d'énergie.

De nombreux chercheurs ont souhaité souligner la relation entre le mécanisme Huisgen et le mécanisme Firestone. Harcourt [12] a affiché que le mécanisme de Huisgen et celui de Firestone ne sont pas très différents à condition que les deux liaisons σ nouvelles soient très différentes dans l'état de transition simultané où que les deux radicaux soient très fermés comme dans l'état de transition contribuant à (2).

Toutefois, en cas d'adoption du mécanisme biradicalaire (1), les propositions d'Huisgen et de Firestone ne correspondent pas. Cette possibilité semble être quelque peu négligée par les théoriciens qui ont consacré leurs efforts principalement aux études des états de transition où la conformation est plus ou moins cyclique. Certains théoriciens ont même réussi à montrer la conformation (1) de l'intermédiaire biradicalaire .[13]

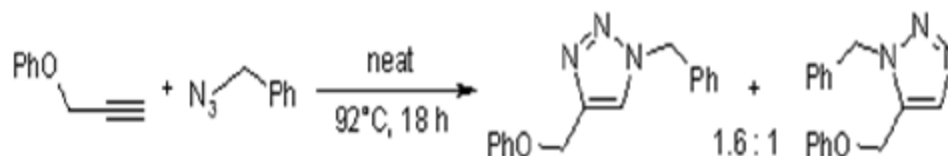
I.2.4.La régéoselectivité :

Les études théoriques de la régéoselectivité observées dans les réactions d'azide avec divers dipolarophiles sont essentiellement dues à Black et al(1975). Herrera et al (2001).Domingo(2000).merinoet al (2000), (2003) .De nombreuses caractéristiques structurelles influent sur la réactivité des dipolarophiles, Notamment le rôle des substituant dans la détermination de la régéoselectivité. Les dipolarophiles peuvent Être groupés selon qu'ils ont donneur ou électron attracteur substitués.

Chaque dipôle 1,3aa une régéoselectivité caractéristique en ce qui concerne les différents types de dipolarophiles. [14]

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre azideet alcène, conduit à la formation d'un cycle [1, 2,3]-triazole. La réaction originale de Huisgen, est fabriquée à haute température et conduit à un mélange de deux régio-isomères 1,4- et 1,5-triazole.[15]

La régéoselectivité de la réaction dépend des effets électroniques et stériques et est quelque peu prévisible. Par exemple, l'ajout d'alcynes aux azides, qui est une réaction intéressante pour la génération des bibliothèques de 1, 2,3-triazole par la réaction simple de deux molécules ("click chemistry"), conduit à des regioisomers.[16]



Dans le cas des couples dipôles-dipolarophiles asymétriques, deux produits régionaux sont possibles. Les agents électroniques/stéréo électroniques et stériques conforter à la régéoselectivité des cycloaddition 1,3-dipolaires. [17]

Effet électronique/stéréo électronique :

La principale interaction électronique est la combinaison du plus grand HOMO et du plus grand LUMO. Il en résulte que la régéoselectivité est régie par les atomes qui portent les plus grands coefficients orbitaux HOMO et LUMO. [18 ,19]

Effet stérique :

Les effets stériques peuvent soit collaborer soit rivaliser les effets électroniques précités. Des fois, les effets stériques dominent complètement sur la préférence électronique, donnant exclusivement le régio isomère opposé. [20]

En général l'explication satisfaisante de la régéoselectivité de la CD-1,3 est basée sur la notion des orbitales frontières.[21]

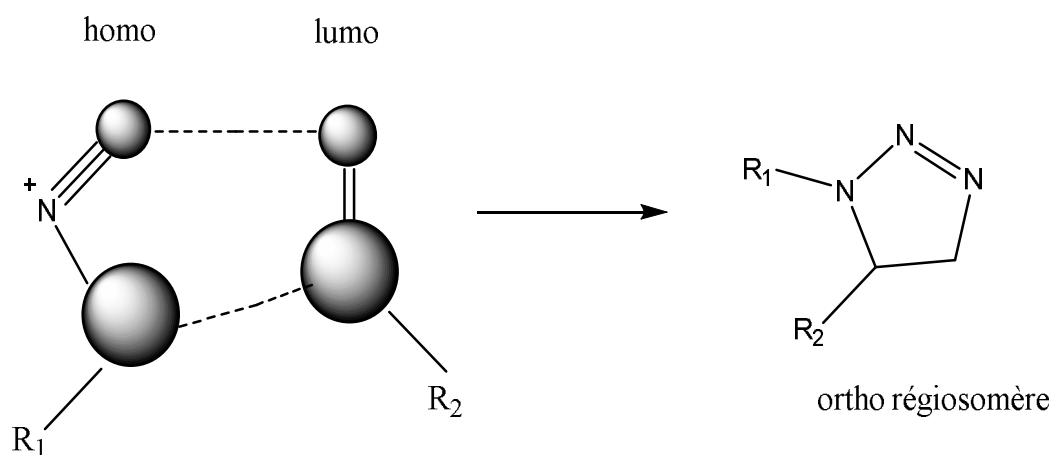
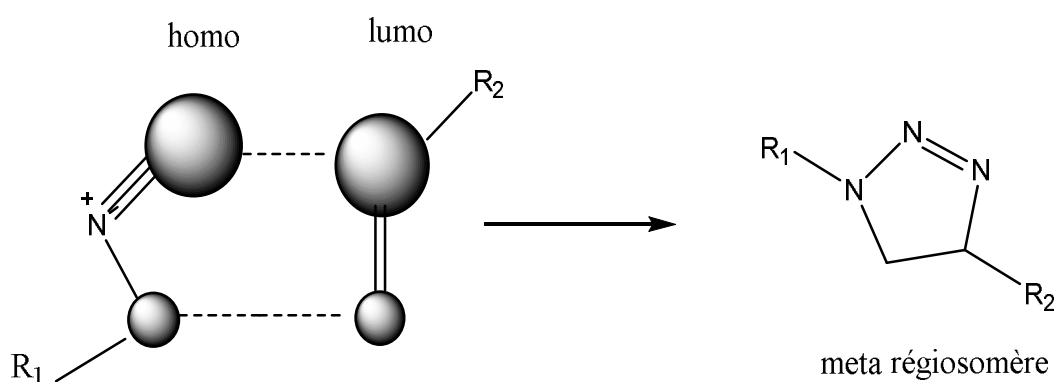
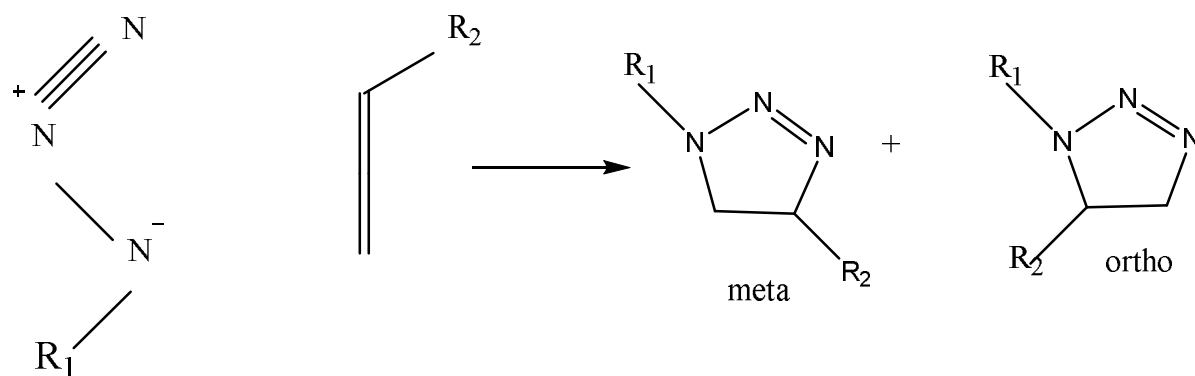


Schéma I.2 Cycloaddition dipolaire-1,3 avec des alcènes monosubstitués.

1.2.5. Les travaux sur l'azide :

Chaque fois que l'importance d'une découverte chimique est universellement reconnue, un essaim de groupes de recherche se joindra rapidement (et s'affrontera) pour développer le "nouveau territoire". Prenons la découverte des 60 fullerènes comme une nouvelle modification du carbone élémentaire : l'évolution d'un nouveau domaine de recherche a explosé, une croissance exponentielle du nombre de publication en étant la conséquence.

Au début de l'histoire de la chimie organique, de nouvelles découvertes - il y en avait tellement! - ont frappé moins d'écho; il y avait si peu de chimistes. Peter Griess, chimiste allemand dans une brasserie britannique, prépara les premiers sels aromatiques de diazonium (1858) et, seul, a dévoilé leur riche réactivité, le couplage azoïque avec les phénolates inclus. La réaction des perbromures d'arene diazonium avec l'ammoniac a fourni des aryles azides

(1864)[21]. Après la mort de Griess (1888), trois nécrologies d'August Wilhelm von Hofmann, Emil Fischer et Heinrich Caro ont fait l'éloge du 'combattant unique'. [22,23]

L'histoire de l'azide se déroula vigoureusement quand Theodor Curtius, le grand seigneur de la chimie de l'azote, entra en scène. La préparation du diazoacétate d'éthyle, le premier composé diazoïque aliphatique (1883)[24], a ouvert la voie à l'hydrazine via le bisdiazocétate. Les azides organiques sont considérés comme explosifs chaque fois que la teneur en azido est remarquable Élevé.

Bien sûr, il n'y a pas de seuil précis à partir duquel le danger d'explosion commence. Toutefois, en règle générale, de violentes réactions de décomposition sont attendues pour les composés d'azido ayant un rapport $(C + O)/N$ de 3[25]. Les composés organiques à forte teneur en azido sont très sensibles au frottement et à l'impact, Par exemple, l'azide cyanurique est très sensible aux stimuli mécaniques et se décompose donc très facilement par détonation. Bien que le pouvoir d'initiation de cette détonation dépasse celle des explosifs primaires classiques aucune application technique n'a été trouvée jusqu'à présent pour ce composé en raison de sa pression de vapeur élevée.

Les azides organiques présentent également des températures d'inflammation plus basses queAzides métalliques inorganiques. La plupart des azides organiques se décomposent à environ 180 °C.

Certains azides organiques montrent également une sensibilité à la lumière [26] et une forte incompatibilité avec certains produits chimiques. Plusieurs exemples ont été publiés où les azides ont explosé lorsque ils ont été mis en contact avec de l'acide sulfurique ou d'autres composés [27–29]

Le Huisgen 1,3 - cycloaddition dipolaire aux triazole peut être réalisé son cuivre -catalyse et est ensuite connu sous le nom de cuivre - azide catalysé - cycloaddition alcyne (Cu AAC). [26.27]

Comme la réaction d'Huisgen est très lente à former des triazole à température ambiante, l'utilisation d'un catalyseur de cuivre accélère la cycloaddition jusqu'à environ 107 fois et permet des réactions dans les systèmes aqueux. En outre, la cycloaddition avancée offre plusieurs avantages supplémentaires qui sont caractéristiques de la chimie Click. Alors que l'ancien les transformations non catalysées aux triazole ont toujours donné un mélange des 1,4 - et 1,5 - regioisomers, le CuAAC produit seulement 1,4 - triazole. Ces 1,4 – non subventionnés - 1,2,3 – triazole sont produits avec d'excellents rendements et d'excellentes puretés [29]. En outre, la formation de triazole est presque indépendante des substituants des deux partenaires de réaction. Ni substituants avec des effets stériles ou électroniques ont une grande influence sur le résultat de la réaction Cu AAC[29].

Les espèces de cuivre actives dans ces transformations sont Cu(I), mais Cu(0) et Cu(II) - les espèces peuvent également être utilisées, selon l'environnement chimique et biologique et les conditions de réaction requises.

Références

[1].Chapter 3 - Pericyclic Reactions: Introduction, Classification and the Woodward–Hoffmann Rules.*Pericyclic Chemistry.Orbital Mechanisms and Stereochemistry*.2018, Pages 63-106.

[2]. a) R. Huisgen, *Angew. Chem., Inter. Ed.*1963, 2, 633-796. b) R. Huisgen, *J. Org. Chem.*1968, 33, 2291.c) R. Huisgen, *J. Org. Chem.*1976, 41, 403. d) R. Huisgen, *Advances in Cycloaddition*, 1988, 1, 1-31.

[3].a) R.B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 395, 4389. b) R. Hoffmann,R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*1965, 87, 395, 2511.

[4]. a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*1961, 357. b) A.P. Kozikowski, Y. Chen, *J. Org. Chem.*1981, 46, 5250. c) A. Vasselle, R. Voeffray, *Chim. Acta.*1982, 65, 1134. d) S. Takano, S. Schishido, *Heterocycles*.1982, 19, 1439. e) B. Ganem, C.M. Tice, *J. Org. Chem.*1983, 48, 5048. f) W. R. Roush, R.E. Watts, *J. Am. Chem. Soc.*1984, 106,721. i) A. Padwa dans *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. Wiley Interscience, New York, 1984. j).J.W. Mc Douall, M.A. Robb, V. Niazi, F. Bernardi, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109,4642. k) Hu., Yunfeng, K.N. Houk, *Tetrahedron*.2000, 56, 8239-8243. K.N. Houk, J.

[5].Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.*1995, 28, 81-90

[6]. a) R. Huisgen dans "*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*", A. Padwa Ed. Wiley Interscience, New York, 1984, 1. b) A. Padwa dans "*Comprehensive Organic Synthesis*", B.M. Trost, J. Fleming, Ed. Pegamon Press, Oxford, 1991, 4, 1069. c) P.A. Wadedans

[8].Thèse de doctorat. Étude de la réaction de cycloaddition des oxydes e nitrile sur différents types d'énamines. réactivités des cycloadduits. Chapitre 1 . définition du 1,3 dipole page 18 .amar saad

[8].Goyard] David Goyard. Synthèse par cycloaddition 1,3-dipolaire d'hétérocycles et spiro-hétérocycles glycosylés comme inhibiteurs de la glycogène phosphorylase et agents anti-hyperglycémiant: évaluationet tests biologiques.Sciences agricoles.UniversitéClaudeBernard-LyonI,2011.

[9].a) J. Bastide, O. Henri Rousseau, *Bull. Soc. Chim.*, 1973, 2294. b) P. C. Hiberty, G. Ohanessian, H.B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*1983, 105, 719-723.

[10].Thèse de doctorat. Étude de la réaction de cycloaddition des oxydes e nitrile sur différents types d'énamines. réactivités des cycloadduits. Chapitre 1. **Mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire** page 21..amar saad

[11].R.A.Fireston, *J.org.chem.*1968,33,2285

[12] R.D. Harcourt, *J. Mol. Struct.*1972, 12, 351. b) R.D. Harcourt, *Tetrahedron*.1978, 34, 3125.

[13] a) R.E. Townshend, G. Ramunni, G. Segal, W.J. Hehre, L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2190. b) P.C. Hiberty, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6088. c) D. Feller, E.R. Davidson, W.T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2558.

[14]. *Résultats et discussions. étude théorique Synthèse et étude théorique d'une série d'isoxazolidines par réaction de cycloaddition*, **Bilal ACHOURI, 2011**.

[15] *imon Bonte. Etude de la cycloaddition 1,3-dipolaire des ylures de pyridinium pour le développement de nouvelles réactions de ligations fluorogéniques. Biochimie, Biologie Moléculaire. Université de Grenoble, 2013. Français. ffNNT : 2013GRENV074ff. fftel-01555488ff page01*

[16]. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596-2599

[17] . Vsevolod V. Rostovtsev; Luke G. Green ; Valéry V. Fokin ; K. Barry Sharpless . « Un processus de cycloaddition Huisgen par étapes : ligature régiosélective catalysée par le cuivre (I) des azotures et des alcynes terminaux ». *Édition internationale d'Angewandte Chemie* . **2002**, **41**, 2596-22599.

[18] . Caramella, Pierluigi; Houk, KN . "Géométries des bétaines de nitrilium. La clarification des réactions apparemment anormales des 1,3-dipôles". *Journal de l'American Chemical Society* . **1976** **98**, 20, 6397-6399.

[19] . Caramella, Pierluigi; Gandour, Ruth W. ; Hall, Janet A.; Deville, Cynthia G.; Houk, KN « Une dérivation des formes et des énergies des orbitales moléculaires des 1,3-dipôles. Optimisations de la géométrie de ces espèces par MINDO/2 et MINDO/3 ». *Journal de l'American Chemical Society* . **1977**, **99**, 385-392.

[20] . Huisgen, Rolf (novembre). "Cinétique et mécanisme de cycloadditions 1,3-dipolaires". *Édition internationale d'Angewandte Chemie* . **1963**, **2**, 633-645.

[21]. P. Griess , *Proc. R. Soc. London.* **1864**, 13, 375–84 . P. Griess , *Liebigs Ann. Chem.* **1866**, 137, 39-91.

[22]. A.W. von Hofmann , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1007–57

[23]. H. Caro, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, I–XXXVIII .

[24]. Th. Curtius , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230–1 .

[25]. C.W. Tornøe , C. Christensen , M. Meldal , *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–64 .

[26]. S. Bräse , C. Gil , K. Knepper , V. Zimmermann , *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5188–5240 .

[27]. C.I. Schilling , S. Bräse , *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3586–8 .

[28]. T. Schröder , M. Gartner , T. Grab , S. Bräse , *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2767–9 .

[29]. P. Wu , V.V. Fokin , *Aldrichim. Acta* . **2007**, 40, 1 , 7–17 .

Chapitre II : Approches théoriques

II.1.Introduction :

Aujourd'hui, les progrès de l'informatique facilitent le déploiement des techniques de simulation numérique comme outil d'exploration et outil de conception technique dans tous les domaines des sciences physiques. La science des matériaux et le génie des procédés ne sont pas non plus en restés : pourtant, des simulations impliquant des collections d'atomes, des petites molécules aux cristaux, organisés à des degrés divers, sous-tendent la diversité réelle perçue par l'homme, des minéraux aux vivants. Le nom de « modélisation moléculaire » est utilisé pour désigner ce type de simulation, peut-être parce que les premiers chimistes y ont trouvé une extension naturelle de leurs modèles et modèles moléculaires tridimensionnels à base de billes et de bâtons, ou un terme plus approprié d'expérimentation numérique. [1] Développement important des moyens informatiques (microprocesseurs plus puissants, Plus important encore la mémoire, le calcul scientifique, l'infographie, ...) ces dernières années La chimie s'est enrichie de quelques outils qui ont émergé pour rendre n'importe quel chimiste meilleur. En savoir plus sur les problèmes liés au domaine moléculaire : Modélisation moléculaire [2.3].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab- initio ou semi-empirique...) permet de déterminer la représentation graphique de figures géométriques ou Configuration des atomes moléculaires et évaluations des propriétés physico-chimiques Connexe [3].

La recherche théorique évolue actuellement dans le sens d'une conception rationnelle La conception, c'est-à-dire comprendre la relation entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire de molécules connues, permet aux scientifiques de développer Nouvelle molécule avec d'assez bonnes attentes [4].

II.2.La modélisation moléculaire :

a) principe :

Les concepts de modélisation moléculaire ou de simulation moléculaire sont souvent utilisés de manière interchangeable. Cependant, le démarrage de la simulation dépend de la bonne utilisation du modèle. Le concept de modèle implique le degré d'approximation aux niveaux informatique et moléculaire. Par conséquent, il est important de considérer le niveau de détail dans la simulation générée. Dans le cas de la modélisation moléculaire des polymères linéaires, les champs de forces sont utilisés pour représenter les interactions compte tenu du grand nombre d'atomes dans le système. La précision du résultat final découle directement de la qualité de ce champ de forces. Il est donc important de montrer à quel point il est proche d'être implicite.

b) calcul :

La modélisation moléculaire est la description des molécules et de leurs interactions dans l'espace. Utilisez des calculs. Pour chaque structure, une énergie et la structure la plus moléculaire peuvent être calculées. Corresponds probablement à celui dont l'énergie potentielle est la plus faible. Méthode de calcul utilisée

Les molécules étudiées peuvent être divisées en deux catégories :
- La mécanique quantique et semi-empiriques: qui permet une description relativement précise du système Petite taille (environ 100 atomes), comme les molécules organiques. C'est de la recherche Structure électronique, liaison et réactivité chimique. C'est basé sur la résolution Équation de Schrödinger, équation différentielle en fonction des coordonnées électroniques systématique.[5]

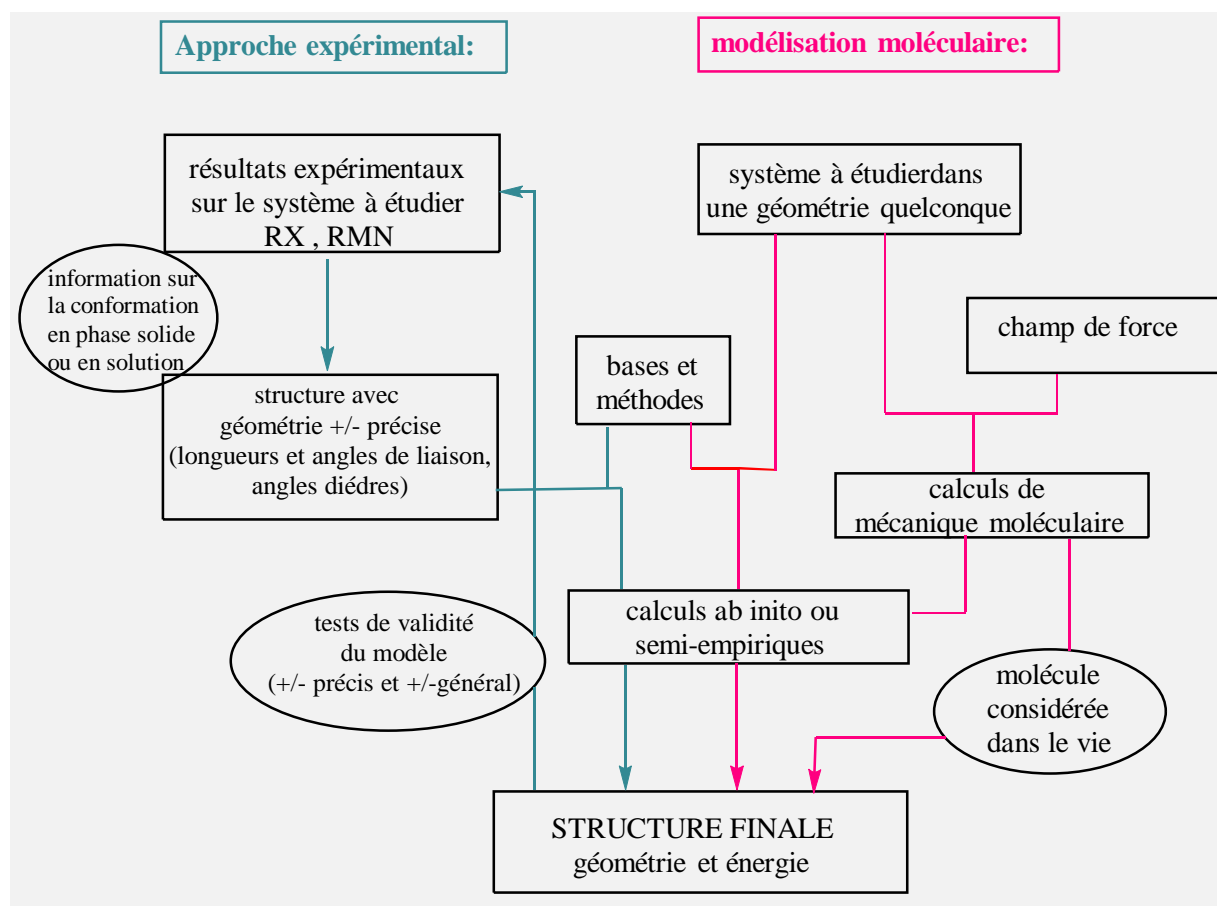
Ces dernières années, sa théorie fonctionnelle de la densité DFTL'acronyme anglais "Density Functional Theory", est devenu l'une des méthodes les plus populaires, Il est utilisé pour calculer la structure électronique et prédire les propriétés physico-chimiques des atomes, des molécules et même des solides [6-7]. La DFT n'est pas seulement une méthode de résolution de l'équation de Schrödinger, elle Complètement différent [8-9], il devient vite très compétitifaux types plus traditionnels Hartree-Fock et post-Hartree-Fock de méthodes ab initio [6]. Bien que ces méthodes HF aient une meilleure précision quantitative, il est bien connu que Coûteux en termes de temps de calcul CPU et de mémoire. De plus, elles ne s'appliquent qu'aux petit système. Contrairement à la méthode HF, la méthode DFT peut gérer Grands systèmes (dizaines d'atomes). à travers ses .Etude théorique des grands complexes inorganiques et organométalliques, devenus outils Principes généraux pour les chimistes et théoriciens quantiques [10-11].

- Mécanique moléculaire: qui permet une description plus approximative du système Grande taille (plus de 1000 atomes) comme les protéines, l'ADN, l'ARN, etc.

Ici, le système est simplifié. Les atomes sont assimilés à des sphères chargées, des liaisons De manière covalente avec le ressort, l'énergie potentielle du système est donnée par l'expression un champ de force. Il correspond à un ensemble d'équations et de paramètres décrits ci-dessous. Il existe plusieurs types de champs de force, selon le système que vous souhaitez étudier.

CHARMM (Chemistry at Harvard Molecular Mechanics): protéines, acides Nucléiques. AMBER (Assisted Model Building and Energy Refinement): protéines, acides Nucléiques GROMACS (GROningen MACHine for Chemical Simulations): protéines SYBYL (Tripos): molécules organiques MM2/MM3/MM4 (molécules organiques) (Allinger et al. 1989, 1996).

c) Approches de la structure moléculaire :



1- Approche par Modélisation moléculaire :

Basée sur les principes de la mécanique classique de Newton, l'application mécanique moléculaire peut représenter un système à l'échelle atomique et calculer sa vitalité. La réalisation de ce calcul pour différentes conformations de la structure considérée permet de caractériser les différences de surface d'énergie potentielle associées au système. Par conséquent, chaque point de la surface est associé à une probabilité d'échantillonnage, ce qui conduit à créer des statistiques de rencontre pour les conformations du système. Cette méthode calcule des sommes basées sur différents termes, largement utilisés pour décrire de grands systèmes, plus d'un milliard d'atomes [12,13]. La mécanique moléculaire est la méthode de base du calcul de modélisation moléculaire pour les macromolécules, qui ont été largement développées pour permettre de déterminer les conformations des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leur spectroscopie vibrationnelle. C'est une méthode empirique, ajustée (filtrée) par les résultats expérimentaux de fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert composé de modèles mathématiques et un ensemble de paramètres pour représenter différentes molécules. Cette L'ensemble (potentiel/fonction mathématique) s'appelle un champ de force.

Il est à noter que la mécanique moléculaire ne peut être un outil isolé ; après tout, on peut faire des calculs ab initio sur un système très simplifié et intégrer un champ de force mécanique moléculaire ; MM peut également constituer un point de départ pour aller plus loin dans l'informatique quantique, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la mécanique moléculaire et quantique [14]. Il y a alors deux manières d'étendre le champ d'application aux systèmes conjugués et ceux contenant plusieurs hétéroatomes.

L'étape de minimisation de l'énergie potentielle du système est critique dans le cadre de la préparation de modèles pour des simulations de dynamique moléculaire. elle permet de corriger les lacunes de la structure initiale tout en adaptant le système au domaine de force pour trouver le minimum de la nouvelle surface d'énergie potentielle associée à la méthode utilisée.[15]

2)-méthode expérimentale:

Il existe deux techniques spectroscopiques qui peuvent fournir les éléments nécessaires à la connaissance en géométrie moléculaire :

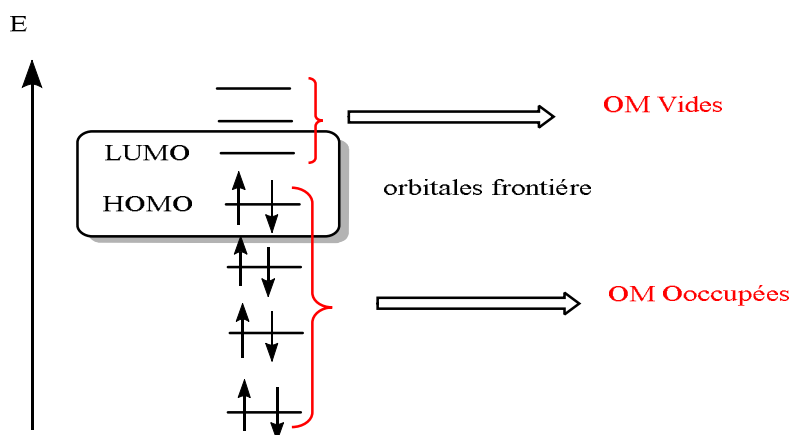
- La radiographie (RX) (si disponible !) fournit des paramètres de base (emplacement atomique : longueur de liaison et angle de liaison, angle dièdre) correspondant à la conformation en milieu solide.

- Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), par quart de travail chimie, constantes de couplage, techniques 2D (bidimensionnelles) et NOE, permettant de reconstituer la structure tridimensionnelle correspondant à la conformation en solution. Construite à partir de ces données, l'énergie de la structure peut être déterminée par calculs de mécanique quantique.[16]

II.3. Approches théoriques de la réactivité chimique :

II.3.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO :

Selon Fukui, lors de l'étude de la chimie du contrôle des frontières, seuls deux des orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupation (HOMO) et faible vacance (LUMO). Ces deux orbitales, appelées "frontières", ont le même objectif orbital de valence spécifique ; HOMO contient les électrons les plus énergétiques et donc les plus faciles à rendre, qui est lié aux propriétés de la molécule ; Au lieu de cela, LUMO fournit des informations sur les propriétés de l'accepteur d'électrons moléculaire. Parce que les réactions chimiques ne sont rien d'autre que l'échange d'électrons réactifs, on comprend l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir une vue d'ensemble de la réactivité moléculaire.[17]



HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Figure II.2.1 : Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

Approximations de la théorie FMO

- 1- Toutes les interactions entre une salle des opérations occupée peuvent être ignorées.
- 2- Toutes les interactions occupation vide sauf les interactions frontière HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- 3- Le système est correctement décrit à l'aide d'une configuration électronique unique.
- 4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de démarrage.
- 5- La théorie vaut uniquement pour les réactions bimoléculaires. Les systèmes sont officiellement coupés dans des fragments appropriés, y compris la La recombinaison sont alors traitées sous forme de réaction bi-moléculaire.

II.3.2. La théorie de l'état de transition :

Théorie de l'état de transition, aussi appelée théorie du complexe activé ou théorie des taux de réaction absolus, traitement des réactions chimiques et d'autres processus qui les considèrent comme procédant par un changement continu dans les positions relatives et les énergies potentielles des atomes et des molécules constituants. Sur le chemin de réaction entre les dispositions initiales et finales des atomes ou des molécules, il existe une configuration intermédiaire à laquelle l'énergie potentielle a une valeur maximale. La configuration correspondant à ce maximum est connue sous le nom de complexe activé, et son état est appelé état de transition. La différence entre les énergies de la transition et les états initiaux est étroitement liée à l'énergie d'activation expérimentale de la réaction ; elle représente l'énergie minimale qu'un système réactionnel ou fluide doit acquérir pour que la transformation ait lieu. Dans la théorie de l'état de transition, le complexe activé est considéré comme ayant été formés dans un état d'équilibre avec les atomes ou les molécules dans l'état initial, et donc ses propriétés statistiques et thermodynamiques peuvent être spécifiées. La vitesse à laquelle l'état final est atteint est déterminée par le nombre de complexes activés formés et la fréquence avec laquelle ils passent à l'état final. Ces quantités peuvent être calculées pour des systèmes simples en utilisant des principes statistique-mécaniques. De cette façon, la constante de vitesse d'un processus chimique ou physique peut être exprimée en termes de dimensions atomiques et moléculaires, de masses atomiques et de forces interatomiques ou intermoléculaires. La théorie de l'état de transition peut également être formulée en termes thermodynamiques. [18]



Selon la théorie de l'état de transition, la transition entre les réactifs (état initial) et les produits (état final) requiert le passage dans un état de transition, c'est-à-dire l'affranchissement d'un obstacle d'activation calculé par :

$$E_a = E(TS) - E(\text{réactifs})$$

II.3.3. Exploration de la surface de potentiel, application à la réactivité chimique :

Les chimistes ne sont pas simplement intéressés par la thermodynamique (stabilité relative des différentes espèces, etc.) associée à un processus réactionnaire mais aussi avec les valeurs cinétiques (coefficient de vitesse, etc.) du système soumis à l'examen. D'un point de vue thermodynamique, pour une réaction prendre place spontanément, la variation de l'enthalpie de la réaction doit être négative ($\Delta G_{\text{réaction}} < 0$); on y fait référence réaction exothermique. En d'autres termes, la réaction est endothermique. Le calcul de l'énergie d'activation (ΔG^\ddagger), correspondant à la différence entre l'énergie d'un état stationnaire et que de l'état de transition, permet de consulter les différentes quantités cinétiques. Lorsqu'un processus réactionnaire se divise en plusieurs étapes, il s'agit d'une étape cinétiquement décisive pour l'étape ayant la plus grande énergie d'activation (par exemple ΔG^\ddagger_1 sur la Figure II.2). D'un point de vue mécanistique, une réaction bien que favorisée thermiquement peut être cinétiquement désavantagée si l'énergie d'activation de la phase de détermination cinétique est beaucoup trop élevée pour mieux appréhender à processus chimique et des quantités d'énergie associées, il est commode de représenter son profil d'énergie en deux dimensions comme dans Figure II.2 [19]

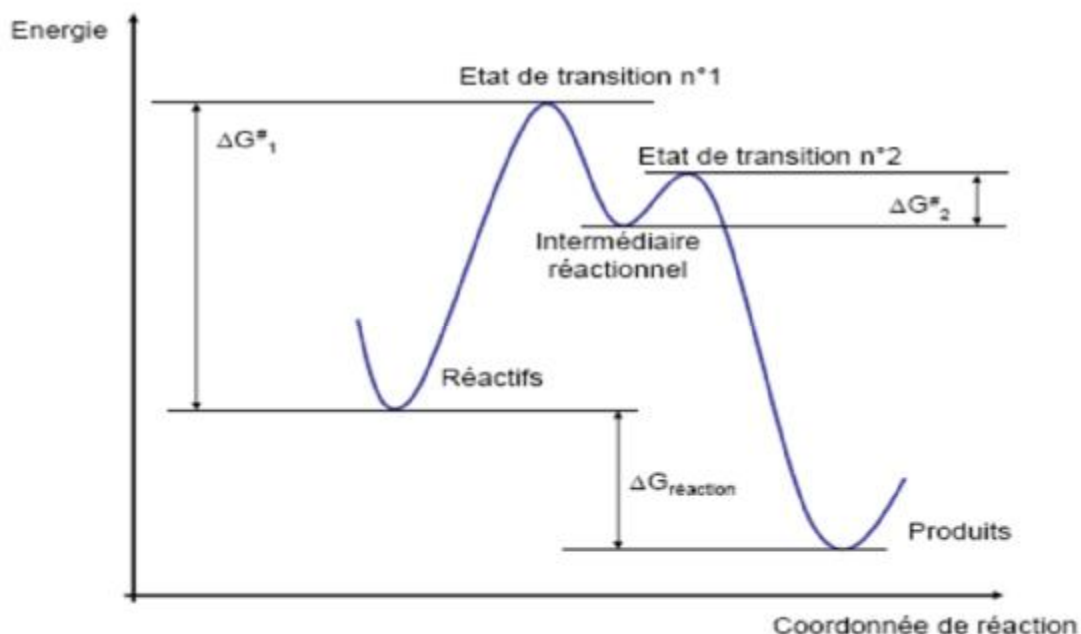


Figure II.2.2 : Profil énergétique d'une réaction chimique en deux étapes

II.3.4. Indices chimiques globaux dérivant de la DFT :

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) est à l'heure actuelle une véritable source de notions chimiques telles que le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet; l'énergie d'un système varie en fonction de la densité électronique. [19]

$$E = E[\rho]$$

Pour obtenir la densité optimale, on minimise l'énergie E en tenant compte de la contrainte suivante :

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$$

En se basant sur la méthode de variations, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange conduisant à la condition variationnelle suivante.

$$\delta[E - \mu \rho] = 0$$

$$\delta[E - \mu (\int \rho(\mathbf{r}) - N)] = 0$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange :

$$v(\mathbf{r}) + (\delta F_{HK} / \delta \rho) = \mu$$

$v(\mathbf{r})$ est le potentiel externe (I.e. de vers les noyaux)

F_{HK} est la fonction de Hohenberg et Kohn contenant des opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des repoussants inter-électroniques. [20]

a) Potentiel chimique électronique

Selon Parr [21], le multiplicateur de Lagrange s'entend du potentiel chimique électronique μ

$$\mu = (\partial N / \partial E) v(\mathbf{r}) = -\chi$$

Cette définition est exactement la même déduite par Pearson

b) Dureté globale et mollesse globale :

Étant donné la discontinuité de l'énergie par rapport au N , on l'utilise généralement approximation, η et S de la différence finie pour obtenir η et S . En tant que partie de ceci peut-être rédigé de la façon suivante [21]

$$\eta = I - A/2$$

$$S = 1/I - A$$

I et A sont le potentiel de la 1ère ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Remarque

On peut calculer le potentiel électrochimique η et la dureté globale η à partir de énergies des limites de l'orbite ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suivent [22,24]

$$\mu = (\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) / 2$$

$$\eta = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO})$$

La mollesse [23] est définie comme l'inverse de la dureté, c'est la capacité d'un atome ou d'une molécule pour garder une charge acquise, cette propriété est donnée par le rapport suivante

$$S = 1/2\eta = 1/2(I - A)$$

c) Indice d'électrophilie globale

L'indice d'électrophilie ω est relié au potentiel chimique μ à travers la relation suivante [24]

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

Il exprime la capacité d'un électrophile à acquérir une charge électronique supplémentaire. À noter que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions Diels-Alder et les réactions de cycloaddition dipolaires 1,3[25] Bonne corrélation entre l'électrophilie et la différence pour les paires.(diène/diénophile) ou (dipôle/dipolarophile) et la faisabilité de cycloaddition a été trouvée[26]

d) Indice de nucléophilie globale :

Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [27]

$$Nu = \epsilon_{HOMO}(Nu) - \epsilon_{HOMO}(TCE)$$

Il est à noter que l'échelle nucléophile est référencée par rapport à la molécule de tétracyanoéthylène (TCE) prise comme référence car elle a la plus basse énergie. HOMO dans un large éventail de molécules déjà étudiées dans le contexte de la cycloaddition polaires de Diels-Alder. Ce choix permet une gestion facile des échelles nucléophiles des valeurs positives

II.3.5. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle :

Le principe du HSAB s'applique d'une manière générale et permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule. Toutes ces caractéristiques caractérisent le système moléculaire d'isolation. Cependant, Les chimistes s'intéressent principalement aux interactions entre molécules, à savoir la réactivité chimique. Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lorsqu'elle se rapproche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule n'est pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire ;

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lorsqu'elle s'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radical, les chimistes ont recours à des charges nettes pour en favoriser une interaction par rapport à une autre. Toutefois, il est de notoriété publique que les frais nets ont été calculés sur les différents sites d'une molécule ne constitue pas une bonne description des interactions entre les molécules, en particulier pour les réactions aux frontières contrôlées, par exemple.

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les mollesses locales.

a) Indices de Fukui :

La fonction de Fukui f_k , qui correspond au site k de la molécule, est définie par d'abord dérivé de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système en relation avec le nombre d'électrons N a un potentiel externe $v(r)$ constant [28]

$$f_k = \left[\frac{\rho(r)}{N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{d\rho(r)}{dN} \right]_N$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [29] :

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad \text{pour une nucléophile}$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad \text{pour une attaque électrophile}$$

$$f_k^0 = \frac{q_k(N+1) - q_k(N-1)}{2} \quad \text{pour une attaque radicalaire}$$

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Il a été démontré [30], pour les réactions à la frontière contrôlée, qu'un grand intérêt de L 'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

b) Electrophilicité locale :

L'électrophilicité locale, w_k^+ [31] est définie par :

$$w_k^+ = \omega f_k^+$$

ω : indice d'électrophilicité globale.

f_k^+ : indice de Fukui électrophilique.

c) Nucléophilie locale :

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k [32] ; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^-

$$N_k = N f_k^-$$

Avec

$$N = \sum_k N_k$$

II.3.6. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k :

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [32], le lien chimique est formé en raison des interactions électrophiles-nucléophiles les plus favorables. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile.

II.4. L'amarrage moléculaire < Docking > :

L'amarrage peut être défini comme un ensemble de mécanismes et d'interactions impliqués dans la formation de complexes moléculaires. en application pratique Ingénierie des protéines et conception de nouveaux médicaments. il existe différents types L'amarrage comprend ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN-protéine.

Le "docking" moléculaire consiste à prédire la structure ou la structure des complexes formés entre eux Une molécule active et une protéine.

❖ L'algorithme de calcul génère aléatoirement un grand nombre de directions Il est possible de trouver la "meilleure façon" d'"insérer une molécule dans" une protéine (en récepteurs ou sites actifs).

❖ Le programme considère tous les degrés de liberté de la molécule (en translation et rotation).

❖ Pour chaque possibilité, l'énergie est calculée en mécanique moléculaire, donc prend, prend en compte toutes les interactions ligand-récepteur (liaisons van der Waals, liaisons H, hydrophobie...).

Cela se traduit par un « score » permettant d'estimer la meilleure interaction ligand/récepteur. La partition est l'enthalpie libre (qui doit être réduite au minimum).[33]

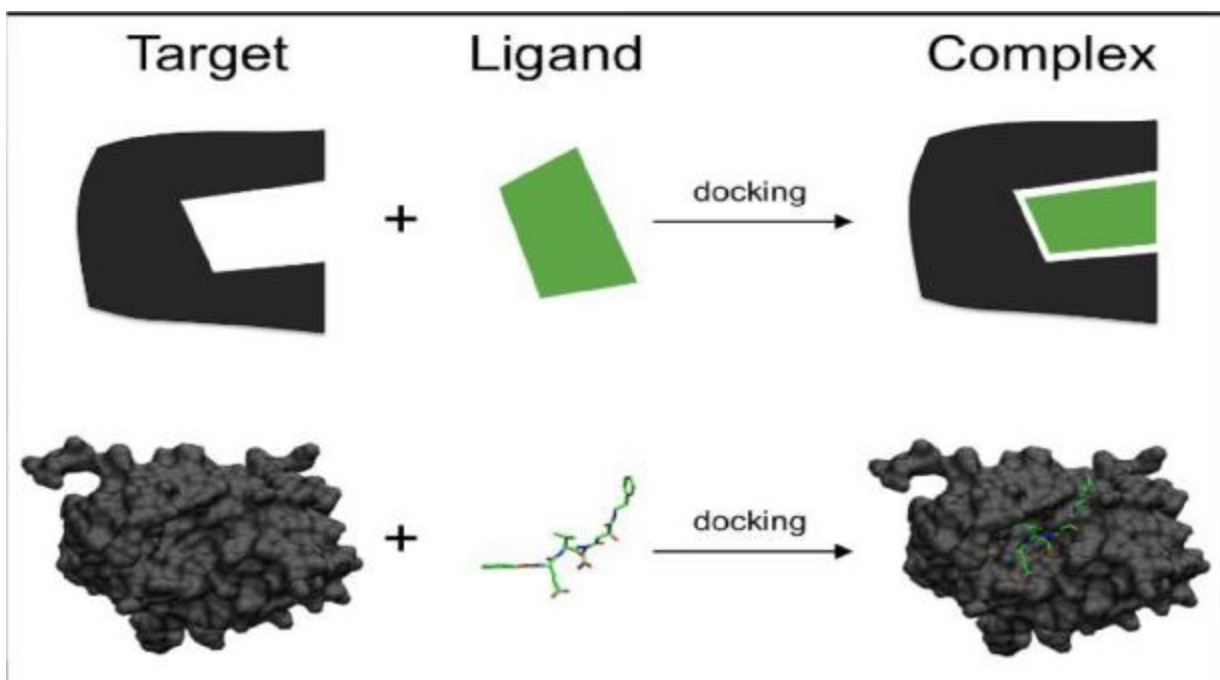


Figure II.4: docking protein-ligand.

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le docking et le scoring.

Docking (première) : est une étape de sélection qui consiste à placer des ligands au site actif de la protéine et à prélever les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne gardant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables.

scoring (deuxième) : correspond à l'étape de la classification, y compris l'évaluation de l'affinité. Entre ligands et protéines, et notation des poses obtenues à ce stade. Ce score permettra de conserver la meilleure pose parmi toutes les propositions [33]

II.5. Les outils du docking moléculaire :

II.5.1. Ligand :

Les ligands sont des atomes, des ions ou des molécules possédant des fonctions chimiques. Il se lie à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. Le terme ligand est le plus couramment utilisé en chimie de coordination et en chimie organométallique (branche de la chimie inorganique).

En biologie, un ligand (du latin ligand, liant) est une molécule qui se lie d'une certaine manière

Réversible pour cibler les macromolécules, les protéines ou les acides nucléiques, fonctionne généralement

Fonctionnalité : stabilisation structurale, catalyse, régulation de l'activité enzymatique, transmission de signaux. Le terme, largement utilisé dans l'étude des protéines, pour désigner les molécules interagissant et fonctionnant avec les protéines de manière non covalente et spécifique. La liaison des ligands aux protéines réceptrices modifie souvent leur conformation

Enfin, sa structure tridimensionnelle (3D). L'énergie associée à l'interaction des molécules formées entre la protéine et ses ligands facilite ce changement de conformation, appelée ajustement induit. Par conséquent, cette modification structurale peut moduler probablement son état fonctionnel et son activité. [34].

La structure du ligand est obtenue de deux manières :

- premièrement : inclure l'utilisation de ligands de PDB ou de la littérature qui peuvent être tirés, optimisés avec un logiciel et enregistrés dans différents formats (pdb, mol, mol2...) Des structures moléculaires comme Titan

- Deuxièmement : comprend également des collections utilisant des molécules virtuelles (bibliothèques chimiques) Propriétés commerciales, constituées de bases de données appelées structures chimiques. La bibliothèque chimique ou l'espace chimique le plus couramment utilisé, nous citons PubChem [35].

II.5.2. Récepteur :

Est macromoléculaire étant habituellement une protéine [36]; d'obtenir des récepteurs, les structures 3D des protéines sont employées et sont librement disponibles dans la banque de données de PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>). C'est un gros fichier de données structurales de macromolécules biologiques : protéines et acides nucléiques (ADN, ARN). Les données structurales sont obtenues par cristallographie aux rayons X, spectroscopie RMN et sont accessibles gratuitement sur internet via des sites Web définis de ses organisations membres dont : RCSB PDB, PDBj, PDBe, ... etc.

Les différentes conformations tri-dimensionnelles peuvent être téléchargées sous l'extension pdb.lisible par un logiciel d'amarrage et contenant une variété de renseignements sur la protéine. Par exemple : le nom du récepteur, l'équipe qui a résolue la structure, la méthode expérimentale, ...etc. Il contient également des renseignements au sujet de la structure primaire, le hétéroatomes, la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée. Si la cible n'est pas encore déposée au niveau de la banque, et cette dernière contient une protéine avec des séquences semblables, la modélisation homologique intervient pour construire la structure 3D de la cible souhaitée [37].

Comparaison et superposition de molécules L'activité biologique d'une molécule est souvent en corrélation avec sa capacité d'interaction avec elle. site actif d'une enzyme ou bien encore au niveau d'un récepteur. Modéliser l'ensemble de l'interaction ligand-récepteur peut être relativement coûteux en temps de calcul. Parfois même si la structure 3D du récepteur n'est pas connue et n'est pas encore disponible dans la PDB, rendant cette étude quasiment impossible. Dans une première approximation on peut superposer la structure 3D (préalablement optimisée) d'une molécule nouvelle avec une molécule biologiquement active et connue pour une pathologie donnée. Nous pouvons alors vérifier si la nouvelle molécule a une chance d'être active et si elle a un mécanisme d'action similaire à la molécule de référence.

II.5.3. Les logiciels de docking :

1. AutoDock
2. DOCK
3. FlexX .
4. GOLD .
5. Dlide

REFERENCES

- [1]. <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/modelisation-en-genie-des-procedes-42328210/modelisation-moleculaire-j1011/>
- [2]-E.Derety, *J.Mol.Struct, Theochem*. **1999**, 459, 273.
- [3]-S.Belaidi, *Thèse de Doctorat, Université de Batna*, **2002**.
- [4]-J.Acar, *La recherche*, **1998**, 314, 50.
- [5]. *Introduction générale & description des outils de modélisation moléculaire .Mohamed Dit Mady Traore. Synthèse et études de modélisation moléculaire dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels. Génétique. Université Grenoble Alpes, 2016.*
- [6] - C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, *Journal of Molecular Structure: Theochem*. **2006**, 762.
- [7] - Chris-Kriton. Skylaris, *thèse de doctorat, The Computing Modelling of Heavy Atom Chemistry, université de Cambridge, (1999)*.
- [8] - *The ABC of DFT, Kieron Burke and friends, 2003.*
- [9] - A. Nagy, *Chemical Physics Letters*. **2005**, 411, 492-495.
- [10] - H. Chermette , *Coordination Chemistry Reviews* .**1998**, 699, 78-180

[11] M. Roger, L. Belkhir, P. Thuéry, Thérèse Arliguie, M. Fourmigué, A. Boucekkine, M. Ephritikhine *Organometallics*. **2005**, 24, 4941

[12]. Leach, A.R., *Molecular Modelling: Principles and Applications* **2001**: Prentice Hall.

[13]. Allen, P. and Tildesley, D.J., *Computer Simulation of Liquids* **1989**: Clarendon Press

[14]. P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 105.

[15] Thèse dirigée par le Pr. Serge ANTONCZAK. Soutenue le 4 Décembre 2014. Université de Nice Sophia Antipolis.

[16] approche théorique. Etude théorique de la régiosélectivité de la réaction 1, 3 dipolaire entre un alcynyle trifluorométhyle et d'éthyle azidoacétate. SIDALI E-cheyma BOUDRAA Fatima, **2020**.

[17] **APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE. ETUDE THEORIQUE DES REACTIONS DECYCLOADDITION DIPOLAIRES-1,3.** Mme KAZI-TANI Inée BENCHOUK Wafaa, **2011**.

[18]. <https://www.britannica.com/science/transition-state-theory>

[19] Etude théorique et expérimentale des réactions decycloaddition Diels & Alder et 1,3-dipolaire. samirbouacha, **2014**.

[20] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.*, 27, 734.

[21] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.

[22] T. M. Lowry, *Chem. Ind.* **1923**, 42, 43.

[23] R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983** 105, 7512.

[24] L. Salem, « *Electrons in Chemical Reaction: First Principles* », J. Wiley, New York, **1982**.

[25] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417.

[26] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615.

(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.* **2008**, 68, 865.

[27] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (**1963**) 3533.

[28]. A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 310

[29]. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.

[30]. W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.

[31] a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*. **2002**, 58 4417 . b)

P. Perez, L. R. Domingo, A. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*. **2003** 59 .

c) P. Pérez, L. R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « *The electrophilicity index in organic chemistry. In Theoretical Aspects of Chemical Reactivity* », Toro*Labbe, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, **2007**; 19, 139.

[32] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576

[33] Trouillas P. Chapitre 4 - Modélisation Moléculaire et Biologie. Thèse de doctorat en biophysique. Université de Lille. France. 2009. 17p.

[34] BOUCHERIT H. Etude théorique des interactions intervenant dans l'inhibition de la méthionine aminopeptidase de *Mycobacterium tuberculosis* par diverses molécules. Thèse de

magister en biochimie. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 71

p.[35]Leach A.R. Molecular modelling Principles and application. Pearson Education Canada.

2001.582. 10-6p.

[36]Mokrani E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.

[37] El Hadji Said K. Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire. Thèse de Master d'université de TLEMEN Faculté des Sciences Département de Chimie. Tlemcen. Algérie. 2016. 50P.

Partie B :

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III : Etude de la réaction de cycloaddition dipolaire 1.3 par la méthode DFT, ainsi que l'étude de l'activité biologique de triazole sur la cible thérapeutique de Mycobacterium tuberculosis par le docking moléculaire.

III.1. Introduction :

Les réactions cycloaddition sont un des processus importants et plus intérêt synthétique dans la chimie organique. Ces dernières années, la réaction dipolaire 1,3 est une méthode flexible pour préparer des composés hétérocyclique à cinq chaînons qui sont d'importance fondamentale dans les champs divers de chimie [1].

Plusieurs traitements théoriques ont été consacrés à l'étude de régio et stéréosélectivité des réactions CD13 d'azides avec les alcènes substitués. La réaction l'aryle d'azides avec une variété d'oléfines mène à la formation de triazolines, cette réaction a été rapporté en premier par Wolff [2], par la suite, le travail de plusieurs chercheurs ont étudiés dans quelque détail [3-4]. Par exemple, les efforts de Huisgen[5] et L'abbe[6] ont établi que les cycloadditions de l'azide avec des oléfines déficientes électronique sont généralement stéréo, régiosélective.

Le phényle d'azide est un anion de type propargyle-allényle[7], il est largement utilisé comme dipôle dans les réactions 13 DC avec les alcènes et les alcynes. Expérimentalement, il a été trouvé que la cycloaddition du l'(azidométhyl)benzène et d'éthynylebenzène, donne le un mélange de deux regeoisomères 1.4 et 1.5. Le regeoisomère 1.4 est un régioisomère majoritaire (voir la figure III.1)[8].

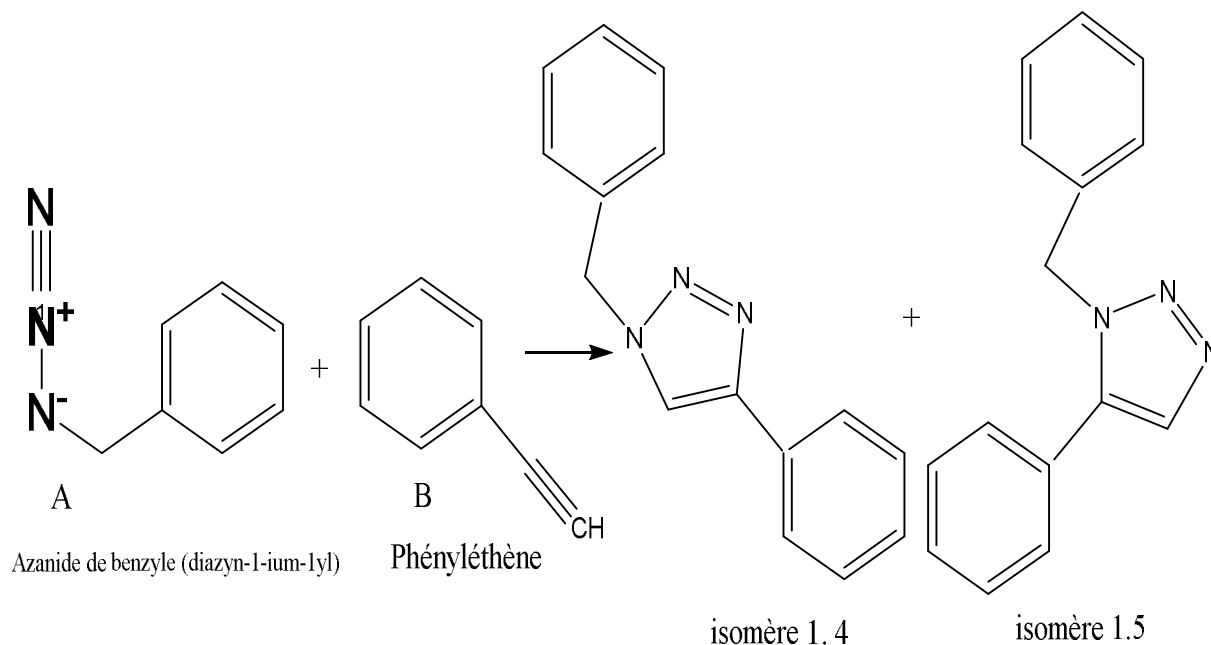


Fig.III.1 : Réaction 1- entre l'(azidométhyl)benzène et d'éthynylebenzène 3 Dipolaire

III.2. Résultats et discussions :

III.2.1. Prédiction du caractère NED/IED :

Pour clarifier les caractères DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (Demande Electronique Inverse) de cette réaction de cycloaddition 1.3 dipolaire entre l'azidométhylbenzène et d'éthynylbenzène, nous avons calculé: les énergies des gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possible entre le dipôle et le dipolarophile (tableau III.1), le potentiel chimique électronique μ , l'indice de l'électrophile ω et l'indice de nucléophilie (N) (Tableau III.2). Le tableau III.1 montre quel esécarts des énergies correspondants à la combinaison HOMO(dipôle) /LUMO(dipolarophile) entre les deux réactifs sont supérieurs que celles qui correspondent à la combinaison HOMO (dipolarophile) /LUMO(dipôle), ce qui montre que dipôle se comporte commun accepteur d'électrons et le dipolarophile comme un donneur d'électrons. Par conséquent, cette réaction 1.3 dipolaire porte un caractère DEI (Demande Electronique Inverse).

Réactifs	HOMO	LUMO	$\Delta E(I)^a$	$\Delta (II)^b$
A	-0.24758	-0.04194	-----	-----
B	-0.17126	-0.08335	0.12932	0.16423

Tableau.III.1 : Energies des orbitales frontalières pour les deux réactifs au niveau théorique RB3LYB/6-31G (d,p).

- $\Delta E(I)^A = HOMO_{dipole} - LUMO_{dipolarophile}$,
- $\Delta E(II)^b = HOMO_{dipolarophile} - LUMO_{dipol}$

Réactifs	m (a.u)	h (a.u)	w (E.V)	N (E.V)
A	-0.16573	0.20564	0.066	2.38
B	-0.12730	0.08791	0.092	4.46

Tableau III.2 : Propriétés globales du Dipôle et Dipolarophile.

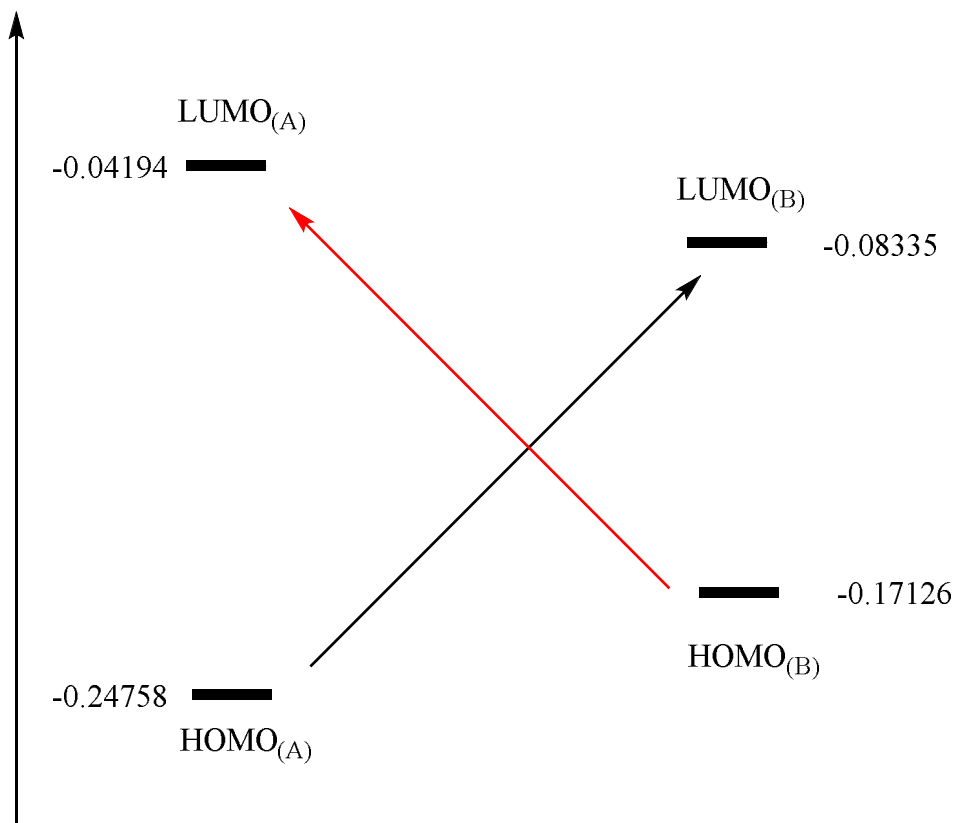


Schéma III.1 : Énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions entre les OMs.

III.2.2.L'analyse par des propriétés globales :

Nous basons sur les valeurs du tableau contenant paramètres généraux (tableau), puis pour les produits chimiques potentiel électronique [9], nous constatons que la valeur de le B est élevé ($\mu = -0.12730$ a.u) par rapport à la valeur A ($\mu = -0.16573$ a.u) ce qui implique que le transfert d'électrons aura lieu du B vers A, tandis que pour l'indice électrophile [10], nous observer que la valeur de B est élevée ($W = 0.092$ e.v) par rapport au A ($W = 0.066$ e.v) Par conséquent B va se comporter comme électrophile alors que A va se comporter comme nucléophile . D'une autre part, l'indice de nucléophilie du B ($N = 4.46$ e.v) est élevé A ($N = 2.38$ e.v.), ce qui signifie que B est un nucléophile alors que A est un électrophile. La dureté du B ($\eta = 0.08791$ a.u) est inférieure à celle de A ($\eta = 0.20561$ a.u), ce qui signifie que A est conserve peu les électrons dans son environnement, contrairement à B qui le maintien dans son propre environnement.

Ces résultats nous ont donné aucune idée du mouvement des électrons, puisqu'il y a une contradiction entre l'électrophilie et le potentiel chimique électronique, on peut considérer ceci contradiction entre les valeurs des paramètres obtenu se produit, en raison de la substitution, par influence des groupes phényles. Pour cette raison, nous peut utiliser une autre approche,

III.2.3. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale :

Dans ce qui suit, on se propose de justifier théoriquement la régiosélectivité observée expérimentalement par différentes approches théoriques : le calcul des énergies de l'activation, la théorie des orbitales frontières (OF) et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle) en tenant compte du fait ce type de réactions sont contrôlées cinétiquement.

III.2.3.1. Théorie de l'état de transition (Calcul des barrières d'activation) :

L'état de transition est une étape très importante, lors d'une réaction chimique, il a besoin d'une énergie très élevée, est appelée énergie d'activation [11.12], il conduit à la formation de nouveaux liens, et diffère d'un cas à l'autre.

Nous avons réalisé l'état de transition de deux isomères 1.4 et 1.5, obtenus à partir de la réaction de cycloaddition en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP / 6-31 (d, p), la présence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice de Hesse confirme les états de transition obtenus. D'après les résultats obtenus, on peut dire que cette réaction de cycloaddition a suivi le mécanisme concerté [13.14], c'est-à-dire que la formation de deux nouvelles liaisons aura lieu en une seule étape. Les structures obtenues à partir de l'état de transition montrent la longueur des liaisons formées. Pour l'isomère 1.4, les longueurs de liaisons formées sont les suivantes : (N28-C24 = 2.27Å) et (N25-C23 = 2.16Å), tandis que pour l'isomère 1.5 on trouve les longueurs de liaisons formées (N28-C23 = 2.08Å) et (N25-C24 = 2.31Å).

À partir de ces résultats, nous constatons que la première liaison formée est la liaison N28-C23 de l'isomère 1.5.

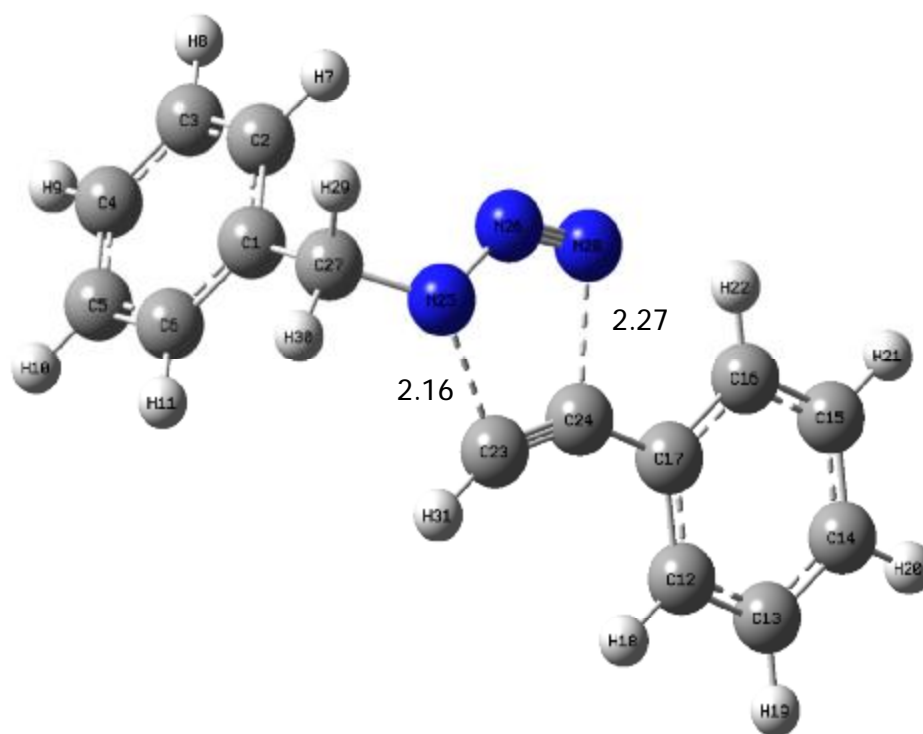


Fig.III.2 : Structure de l'état de transition de l'isomère 1.4

	<i>longueurs des liaisons formées</i>	<i>Angle</i>
N28-C24	2.27	-----
N25-C23	2.16	-----
N25-N26-N28	-----	139.76

Tableau III.3 :Angles et longueurs des liaisons formées pour l'isomère 1.4.

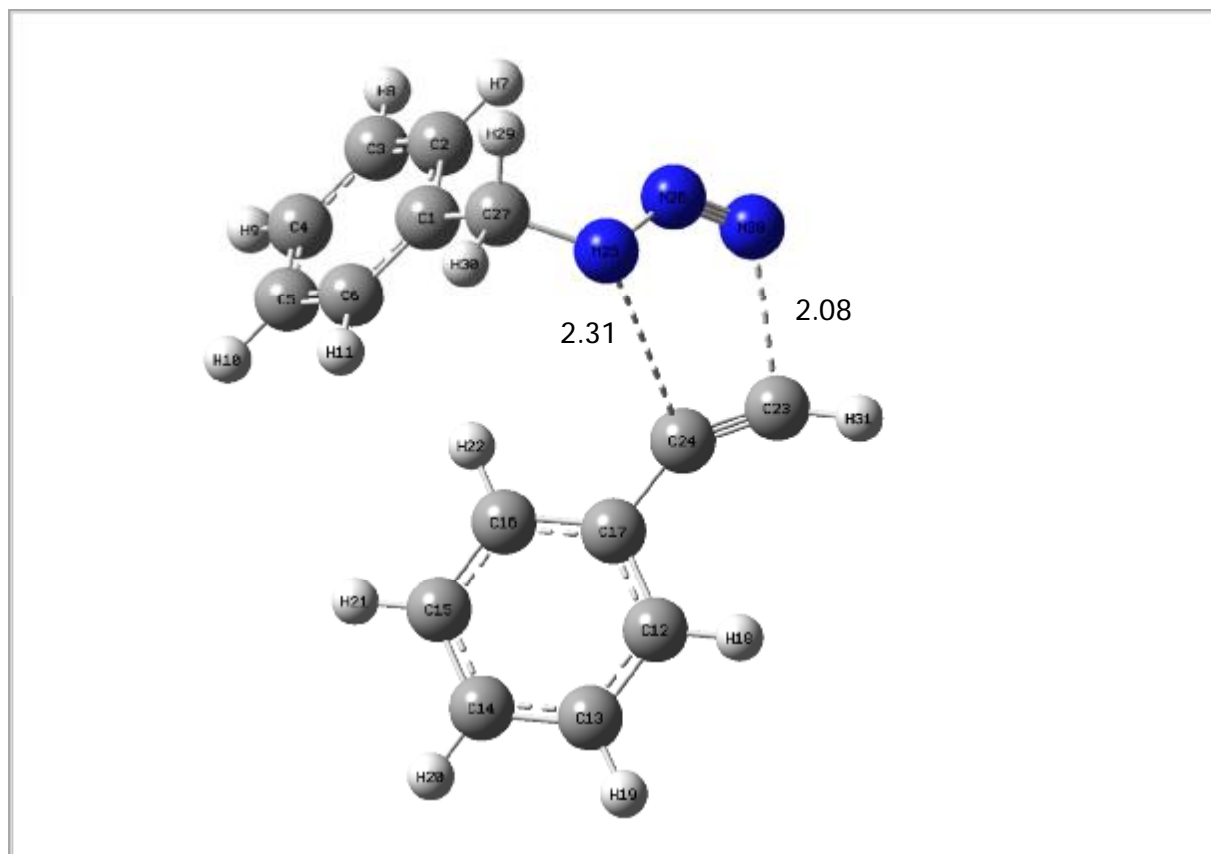


Fig.III.3 : Structure de l'état de transition de l'isomère 1.5

	longueurs des liaisons formées	Angle
N28-C23	2.08	-----
N25-C24	2.31	-----
N25-N26-N28	-----	138.63

Tableau III.4 : Angles et longueurs des liaisons formées pour l'isomère 1.5

On étudie la réaction par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p), le tableau résume les énergies totales et relatives en kcal / mol pour les points stationnaires (réactifs (A et B), états de transitions (TS) et cycloadduits (CA) de réactions 1.3 dipolaire.

	Réactif A	Réactif B	Ts(1.5isomère)	Ts(1.4isomère)	CA(1.5isomère)	CA(1.4isomère)
E	-435.10226	-308.47353	-743.521917	-743.520362	-742.700663	-743.310748
ΔE	-----	-----	33.68	34.25	549.142925	166.313855

Tableau III.5 : Energies relatives (énergie d'activation et énergie de réaction) en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G (d, p) pour la réaction CD13 entre A et B

Lorsque l'énergie d'activation est élevée, le temps de réaction devient très long. Ainsi, l'énergie d'activation de 1,4 isomère est légèrement plus élevée par rapport au isomères 1,5, puis sur la base de cet aspect, nous pouvons dire que 1,5 isomères sont favorables à 1,4 isomères, ces résultats montrent une contradiction avec la littérature. La capacité totale de 1,5 isomère augmente proportionnellement à 1,4 isomère. De l'énergie totale de deux isomères, nous pouvons voir que 1,4 isomères sont favorables.

Dans le cas des groupes 1.4-phényl-isomère, ils sont séparés les uns des autres, tandis que dans le cas des groupes 1.5-phényl-isomère, ils sont plus proches. L'énergie d'activation de l'isomère 1.4 est légèrement plus élevée que celle de l'isomère 1.5, de sorte que la production de l'isomère 1.5 sera légèrement plus rapide que celle d'autres isomères, et nous aurons une efficacité supérieure ou inférieure de l'isomère 1.5 à l'isomère 1.4. Ensuite, pour résoudre ce problème et augmenter la sélectivité de l'interaction, ainsi que d'augmenter le retour de 1,4 Isomère qui est un composé stable par rapport au l'isomère 1.5, le catalyseur ou le solvant peuvent être utilisés.

Avec le calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate)[15], l'optimisation complète des structures obtenues (direction vers le produit) nous a confirmé l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

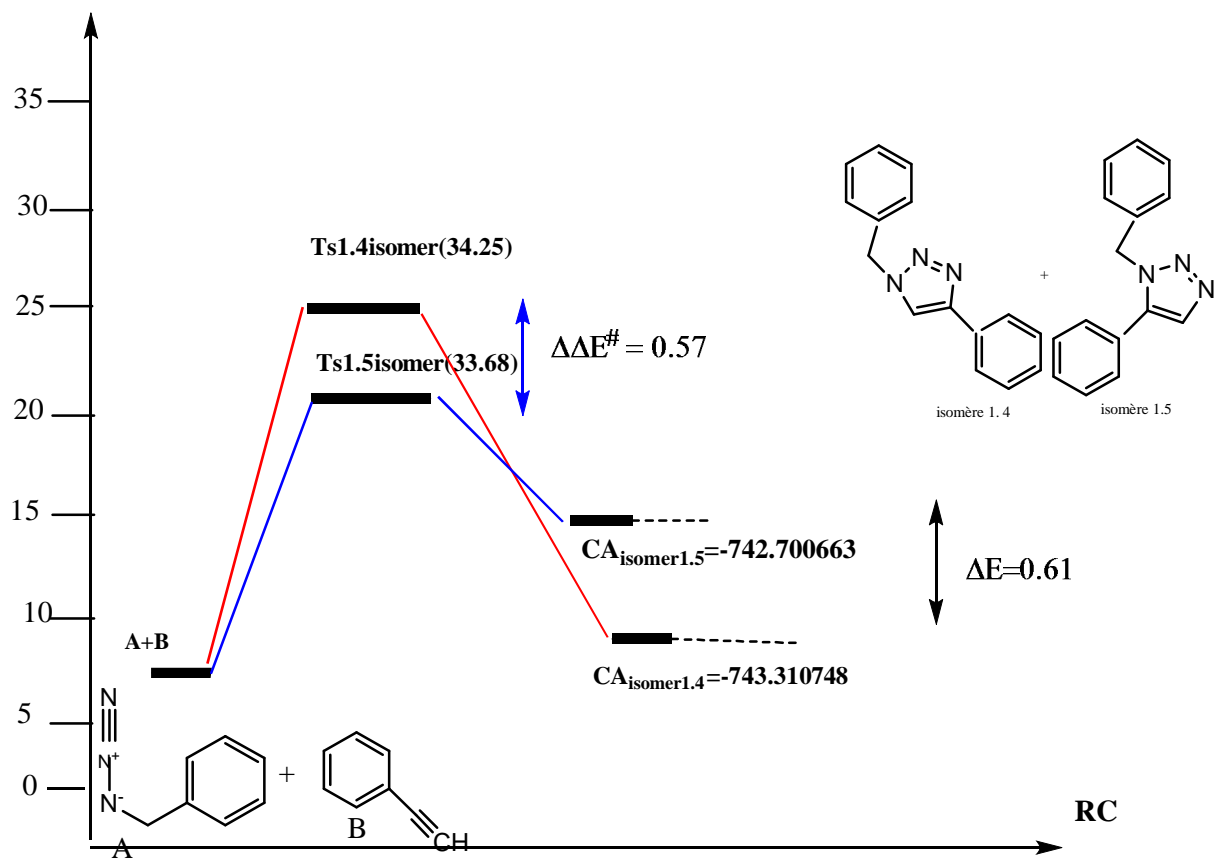
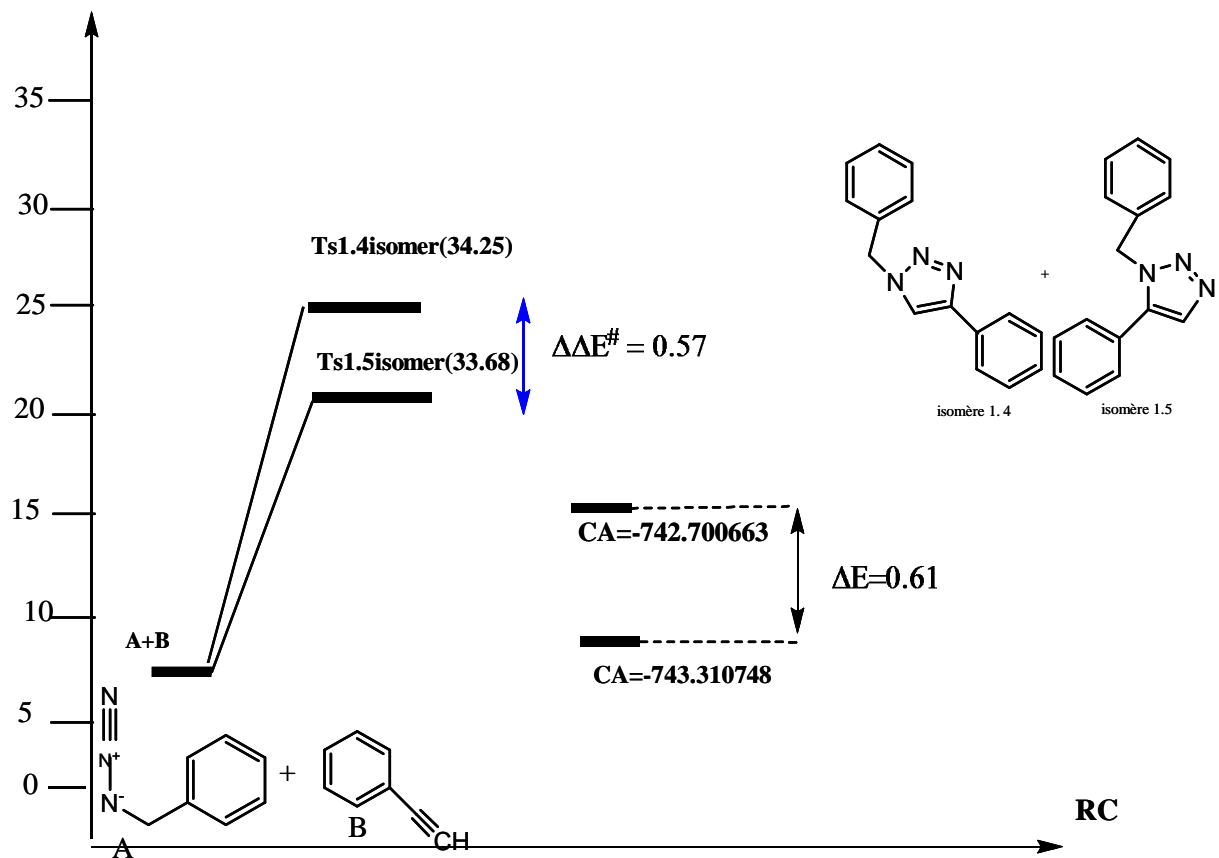


Schéma III.2 : Profil énergétique, en kcal/mole de la réaction CD13

III.2.3.2. L'analyse basée sur les propriétés locales.

Propriétés Locales

<i>Réactifs</i>	<i>K</i>	<i>f⁺</i>	<i>f</i>	<i>ωk (eV)</i>	<i>N_k</i>
<i>A</i>	<i>N1</i>	<i>0.19</i>	<i>0.114</i>	<i>0.01254</i>	<i>0.27132</i>
	<i>N3</i>	<i>0.215</i>	<i>0.247</i>	<i>0.01419</i>	<i>0.58786</i>
<i>B</i>	<i>C1</i>	<i>0.415</i>	<i>0.347</i>	<i>0.03818</i>	<i>1.54762</i>
	<i>C2</i>	<i>-0.034</i>	<i>-0.057</i>	<i>-0.003128</i>	<i>-0.25422</i>

Tableau III.6. *Propriétés locales du (A) et (B), k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée.*

Pour la prédiction de caractère nucléophile / électrophile d'une méthode précise, connaissant ainsi la isomère favorisé dans la réaction étudiée, on a effectué l'approche de deux centres proposée par Domingo en 2002 [16], puis selon cette approche, un peut connaître le premier lien formé par l'interaction entre le site le plus électrophile et le plus site nucléophile, le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ωk) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile .donc connaître le favorable isomère.

Selon les paramètres locaux, nous observons que l'indice nucléophile de C1 est le plus élevé ($N_k = 1.54762$) alors que l'indice électrophile de N3 est le plus élevé ($\omega k = 0.01419$), alors nous pouvons dire que l'attaque nucléophile de C1 à N3. Ensuite, l'approche de les indices Fikui sont en accord avec l'approche de orbitaux de frontière FMO.

Nous pouvons également dire que la première liaison formée est la liaison entre C1 et N3, c'est-à-dire que le 1,4 isomère est favorable

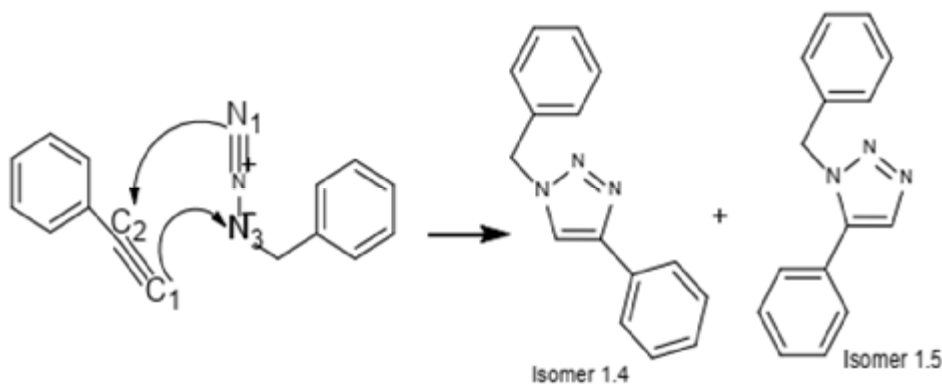
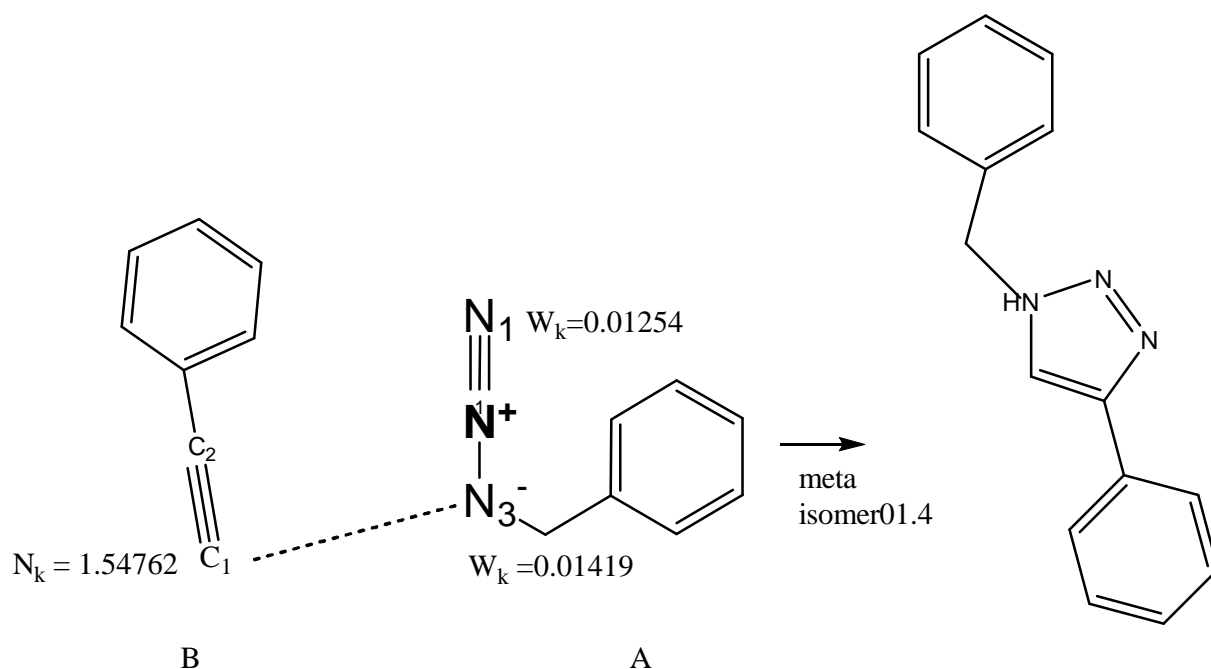


Figure III.4 : Mécanisme de réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire selon les résultats obtenus.



Schema III.3 : Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices ω_{k+} (Electrophile)/ N_k (Nucléophile).

Nous pouvons dire que le modèle polaire de deux centres, fondé sur des charges électrostatiques, permet de caractériser les deux centres d'interaction les plus favorables d'un processus d'asynchrone et prédit correctement la régiosélectivité expérimentale.

III.2.3.3: Utilisation de la règle de Houk :

On peut interpréter la régiosélectivité en examinant les coefficients orbitaux limites HOMO/LUMO du dipole et du dipolaire.

Dans ce cas, les coefficients orbitaux de frontière sont un indice important pour favoriser un mode cyclisation sur un autre. Le recours à une telle approche est bien régi par la règle Houk. Selon la règle de Houk, les interactions de type « large-large » et « petite-petite » sont plus favorisées par rapport aux interactions « large-petite » et « petite-large » (Fig. III.6).

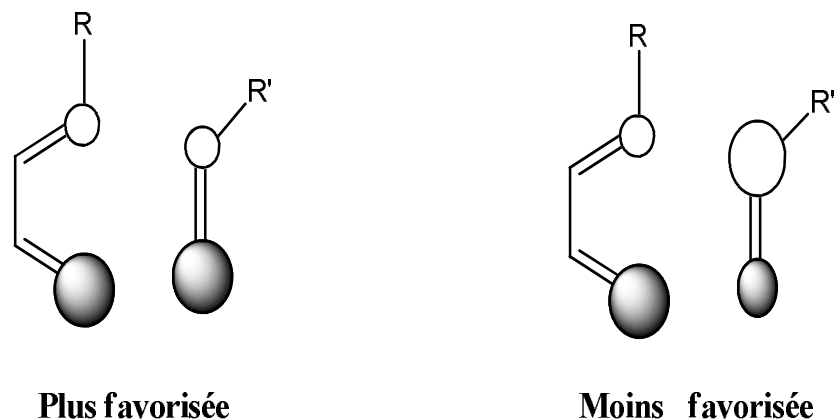


Fig.III.6 : Illustration de la règle de Houk.

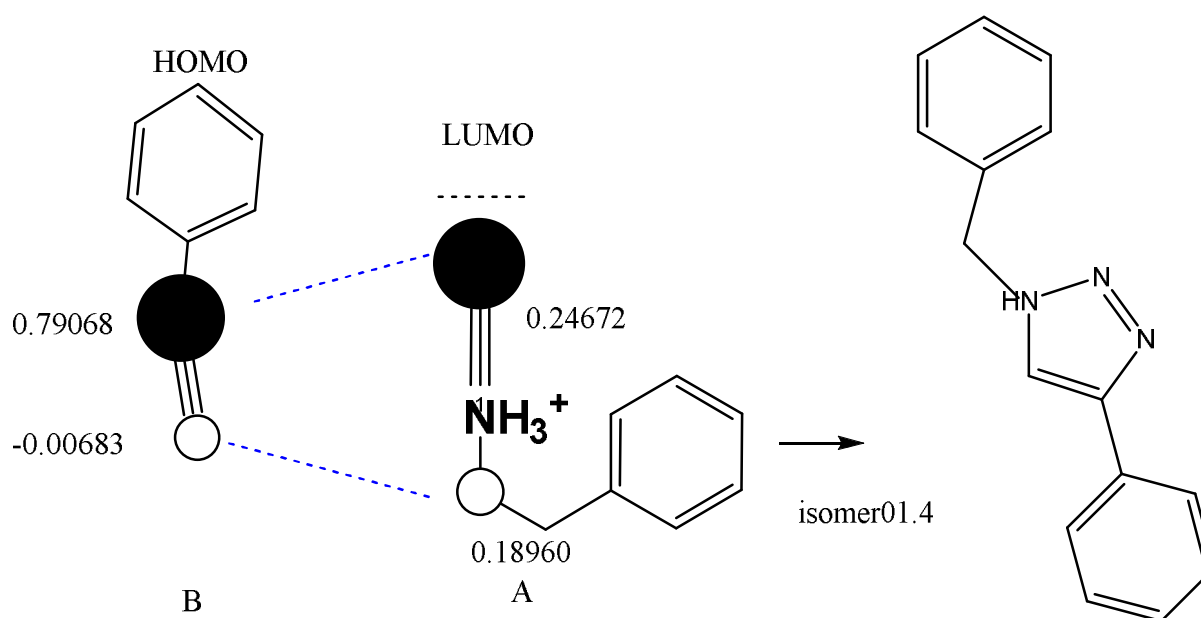


Schéma.III.4 : règle de Houk

Les coefficients des orbitales frontières sont calculés au niveau HF/STOG pour HOMO et LUMO. Les valeurs des coefficients de la HOMO du dipôle et la LUMO du dipôlarophile sont présentées dans la figure III.6. Cette figure montre bien que la règle de Houk (ou la règle des interactions « large-large » et « petite - petite ») est bien respectée. Ces valeurs montrent que la cyclisation qui mène à la formation du régioisomère 1.4 est plus favorisée pour cette réaction CD13. Ces résultats confirment la régiosélectivité expérimentale.

Conclusion :

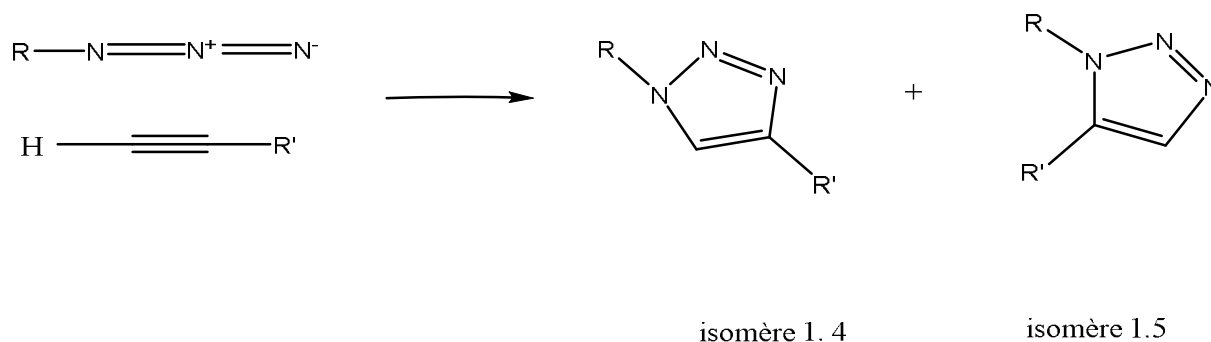
La régiosélectivité observée expérimentalement dans cette réaction a été rationalisée par 3 approches théoriques différentes : (calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation la règle de Houk (les orbitales frontières). Cette étude montre que les calculs DFT au niveau RB3LYB/6-31G (d,p) peut être utilisé efficacement pour décrire cette réaction.

III.3: triazole structure et activités biologiques :

III.3.1. Introduction

Les triazoles sont des composés organiques cyclique comportant un cycle à 5 atomes, comportant deux double liaisons et 3 atomes d'azote et donc de formule brute $C_2H_3N_3$. Elles sont aromatiques et font partie des cycles excédentaires en électrons.

Selon la position des atomes d'azote, on distingue les 1,2,3-triazoles et les 1,2,4-triazoles. A partir de 1,3 réaction de cycloaddition dipolaire, on obtient deux isomères 1,4 et 1,5. [17.18]



Le noyau 1.2.3 du triazole est d'une grande importance pour la synthèse biochimique, on le trouve souvent dans des composés biologiquement actifs, grâce à ses sites polaires, leur rigidité et leur capacité à former des liaisons hydrogène d'accepteur ou de donneur [19].

Ces isomères ont les mêmes fonctions chimiques, mais ils diffèrent dans leurs propriétés, leurs stabilités, et leur biochimie. Ensuite, après l'étude de la voie de réaction et la régiosélectivité de cette réaction, ainsi que l'étude de deux isomères obtenus, nous avons fait une autre étude concernant le côté biochimique, en d'autres termes l'activité biologique de ces deux isomères 1.4 et 1.5.

Notre travail est d'étudier l'activité antibactérienne des isomères 1.4 et 1.5 pour cibler la protéine tuberculose fongique/stéroïde méthylase en utilisant la technique de l'amarrage moléculaire (docking).

III.3.2. Mycobacterium tuberculosis (tuberculose)/alpha-stéroïde méthylase : a-définition :

La tuberculose (parfois simplement TB) est une maladie infectieuse causée par la bactérie fongique, la tuberculose mycotoxique (parfois appelée chaume (BK)), qui affecte souvent les poumons (tuberculose pulmonaire), mais peut également affecter d'autres organes. (Tuberculose extrapulmonaire). Il se transmet d'une personne à l'autre par l'air, par la forme respiratoire de la maladie. Cela dure généralement plusieurs mois. Avant les traitements modernes, beaucoup mouraient. Les traitements actuels, s'ils sont suivis de près, sont très efficaces.

Caractéristiques de la maladie : Elle a deux formes distinctes : l'infection tuberculeuse latente (ILT) et la tuberculose pulmonaire [20].



FigIII.5: Mycobacterium tuberculosis

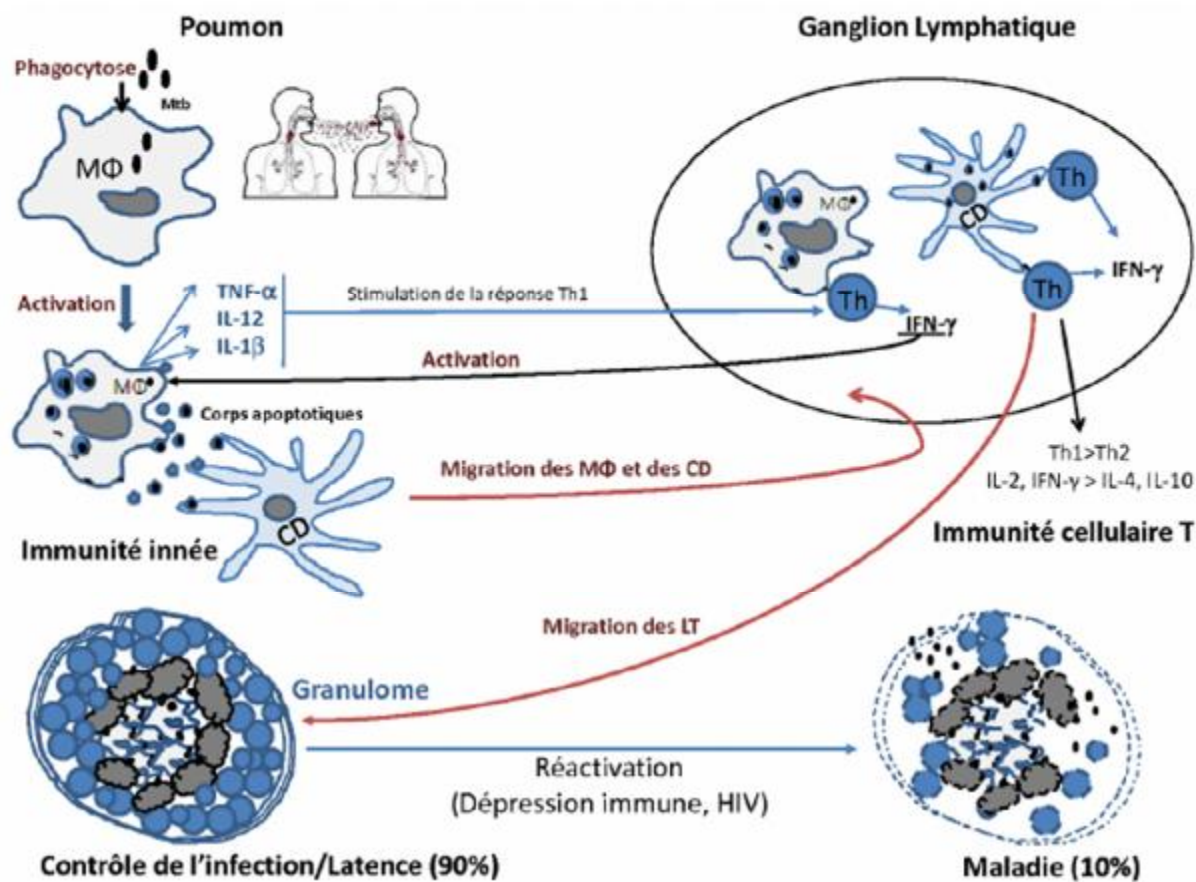


Schéma.III.5 : la pathogénèse de la tuberculose et la transmission

b.Symptômes :

Bien que votre corps puisse être un refuge pour les bactéries responsables de la tuberculose, votre système immunitaire peut habituellement vous empêcher de contracter la maladie. Pour cette raison, les médecins distinguent les deux types suivants:

Tuberculose latente. C'est l'état dans lequel vous avez une infection tuberculeuse, mais les bactéries dans votre corps sont inactives et ne causent aucun symptôme. La tuberculose latente, aussi appelée tuberculose inactive ou infection tuberculeuse, est non contagieuse. La tuberculose latente peut devenir une tuberculose active, c'est pourquoi il est important de la traiter.

Maladie du panier actif. Cette maladie, aussi appelée tuberculose, provoque le sentiment de maladie dans la plupart des cas, et peut être transmise à d'autres. Les infections peuvent survenir des semaines, voire des années après l'infection tuberculeuse.

Les indicateurs et les symptômes de la tuberculose comprennent :

Toux pendant trois ou quatre semaines, toux avec du sang ou du mucus, douleur thoracique, douleur pendant la respiration, perte de poids involontaire, épuisement, fièvre, sueurs, nocturnes, frissons et anorexie.

La tuberculose peut aussi infecter d'autres parties du corps, comme le rein, la colonne vertébrale ou le cerveau. Lorsque la tuberculose survient en dehors des poumons, les signes et les symptômes varient selon l'organe infecté. Par exemple, la tuberculose spinale peut causer des maux de dos, tandis que la tuberculose rénale peut causer du sang dans l'urine.

C. Raisons :

La tuberculose est causée par des bactéries transmises d'une personne à l'autre par des gouttelettes microscopiques libérées dans l'air. Cela peut se produire lorsque vous tousssez, parlez, éternuez, crachez, riez ou chantez un type actif de tuberculose.

Bien que la tuberculose soit contagieuse, elle n'est pas facile à détecter. La probabilité de prendre un ennemi augmente chez quelqu'un avec qui vous vivez ou travaillez par rapport à la probabilité de prendre un ennemi chez des étrangers. La plupart des personnes atteintes de tuberculose active qui ont reçu un traitement médicamenteux approprié pendant au moins deux semaines ne sont pas des vecteurs d'infection.

D. Le traitement :

Le traitement standard de la tuberculose est une association quotidienne d'antibiotiques pendant six mois. Quatre antibiotiques (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) ont été administrés pendant deux mois, suivis de deux antibiotiques (rifampicine, isoniazide) pendant quatre mois. Chez les enfants, trois antibiotiques ont été utilisés dans la première phase du traitement.

Certaines formes de tuberculose extrapulmonaire nécessitent un traitement plus long. Recevoir un traitement régulièrement et efficacement tout au long du traitement est essentiel car il guérit le patient, limite la période pendant laquelle le patient est infectieux et prévient le développement de la résistance aux antibiotiques.

Pour la TB-MR (résistance à l'isoniazide et à la rifampicine), le traitement est plus long, environ 18 à 24 mois.

Des consultations périodiques sont nécessaires pendant 18 mois après le début du traitement, des tests et des radiographies confirmeront la guérison. Avec un traitement bien conduit et bien suivi, près de 100% des cas guérissent sans séquelles.

III.3.3.MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Dans ce chapitre, on utilise la technique d'amarrage moléculaire (docking) pour les deux produits précédents (2 régiosomères meta et ortho) pour élucider les caractéristiques structurelles de l'activité contre la tuberculose. Pour cette étude, nous devons suivre les étapes suivantes :

-Préparation de protéine :

La structure cristalline tridimensionnelle de *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)/alpha-steroldemethylase (ASD) (PDB :1EA1) a été téléchargée en format PDB à partir de la banque de données protéiques [21]. Par la suite, la structure a été préparée et affinée à l'aide du Protein Preparation Wizard de Schrödinger- Maestro v11.8 [22]. Des charges et des ordres de liaison ont été attribués, des hydrogènes ont été ajoutés aux atomes lourds et toutes les molécules d'eau ont été supprimées. En utilisant le champ de force OPLS_2005, la minimisation a été effectuée en réglant le RMSD d'atome lourd maximum (root-mean-square-déviation) à 0,30 Å

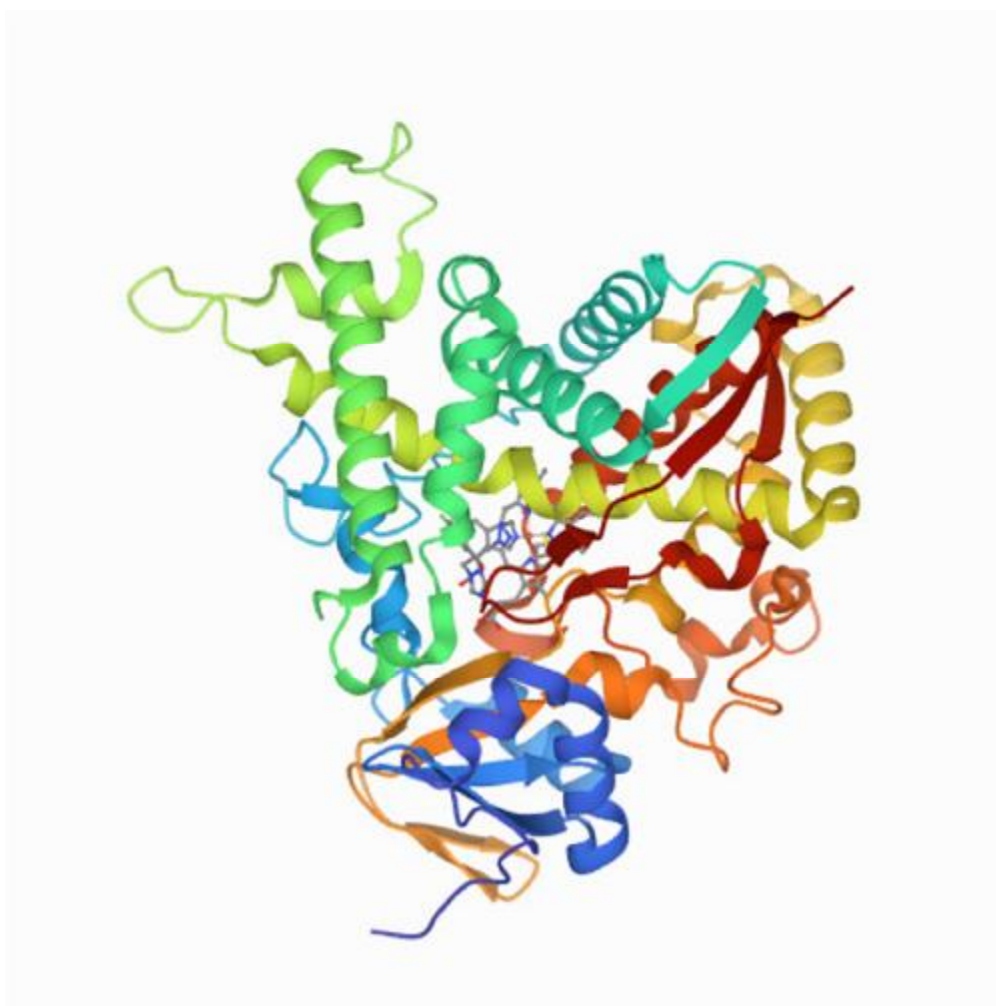


Fig.III.6. Structure de *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)/alpha-steroldemethylase

-Préparation des ligands :

Toutes les molécules ont été construites dans le programme Maestro version 11.8 [22] avec Préparation à l'aide de LigPrep (module implémenté dans le logiciel Schrödinger) convertir des structures 2D en structures 3D, générer des stéréoisomères, cDéterminer l'état d'ionisation le plus probable en utilisant les conditions par défaut de pH 7,5. Pour neutraliser la structure chargée à l'aide du sous-programme epike, ajoutez hydrogène et produire des

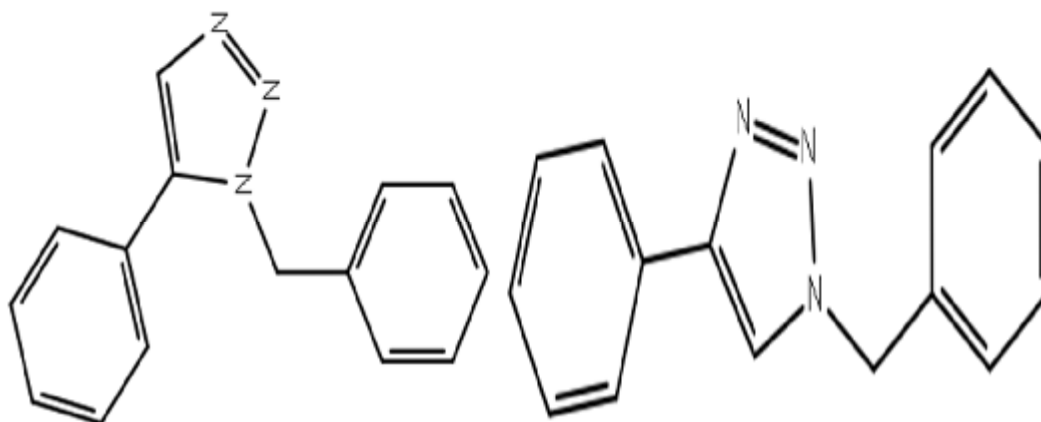
conformères biologiquement actifs à énergie réduite en appliquant Champ de force OPLS (potentiel optimisé pour la simulation liquide) 2005

-Génération des grilles de récepteur:

Les grilles de récepteurs ont été calculées pour les protéines préparées de telle sorte que diverses poses de ligands se lient à l'intérieur du site actif prévu pendant le docking. Dans Glide [23], des grilles ont été générées en gardant les paramètres par défaut du facteur d'échelle de Van Der Waals 1,00 et la coupure de charge 0,25 soumis au champ de force OPLS 2005. Une boîte cubique de dimensions spécifiques centrée autour du centroïde des résidus du site actif (site actif du ligand de référence) a été générée pour le récepteur. La boîte de limitation a été réglée à $10 \times 10 \times 10$ Å pour les expériences de docking.

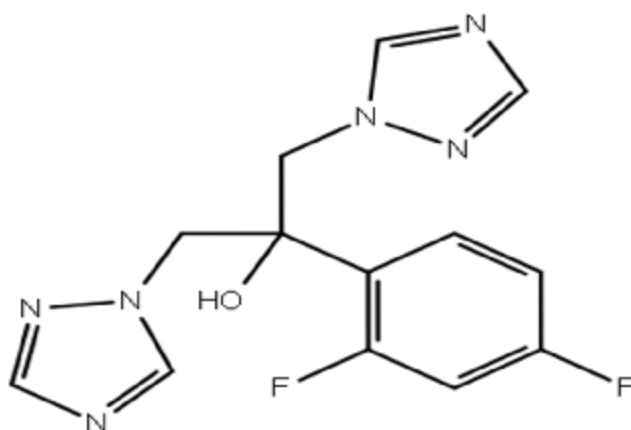
-Amarrage (Docking) :

Quand la grille réceptrice est-elle générée ; les ligands s'arriment aux protéines utilisez le protocole d'amarrage de Glide. Ligands flexibles et mode XP (précision supplémentaire) utilisé lors de l'amarrage. utiliser pour évaluer les conformateurs ancrés score d'amarrage [9]. Le protocole "Glide XP" dérive des termes énergétiques tels qu'interactions : liaison hydrogène, électrostatique, hydrophobe et $\pi - \pi$ ($\pi - \pi$).



Structure 01

Structure 02



Structure 03 (reference fluconazole)

III.3.3.Résultats et discussion :

Des études de la structure d'amarrage ont été menées pour étudier l'interaction intermoléculaire entre le ligand et l'enzyme ciblée à l'aide de Glide (Glide 5.8, Schrödinger, 2018). L'amarrage a été effectué pour étudier le mode de liaison des composés actifs avec le récepteur : IEA1 et obtenir des informations pour de nouvelles améliorations structurelles. La génération de grille pour définir le site de liaison sur le récepteur a été effectuée à l'aide du panneau de génération de grille du récepteur avec les paramètres par défaut. L'amarrage Glide (XP) a été utilisé pour cette étude. Pour évaluer l'amarrage des ligands protonés, le score d'amarrage doit être utilisé. Ainsi, dans ce travail, le score d'amarrage a été utilisé pour comparer la stabilité des complexes simulés. Les scores d'amarrage moyen obtenu pour les inhibiteurs potentiels structure01, structure02 et structure03 (référence) sont de -5.610, -6.155 et -5.614, respectivement. Ensuite, le complexe structure02/IEA1 est plus stable que les complexes structure03/IEA1 et structure01/IEA1. Parmi ces inhibiteurs étudiés, l'inhibiteur (structure)02 avait un score d'amarrage plus élevé par rapport aux inhibiteurs (1) et (03). Les résultats de l'analyse d'amarrage ont été décrits dans le tableau III.7 et figure III.7, 8 et 9.

Ligand	Docking Score	Glide Energy
Structure (01)		
1.5 isomer	-5.610	-35.45
Structure (02)		
1.4 isomer	-6.155	-30.81
Structure (03)		
Fluconazole	-5.614	-38.46
(référence)		

Tableau III.7 : Résultats de l'analyse d'amarrage des structures 1, 2 et 3, respectivement.

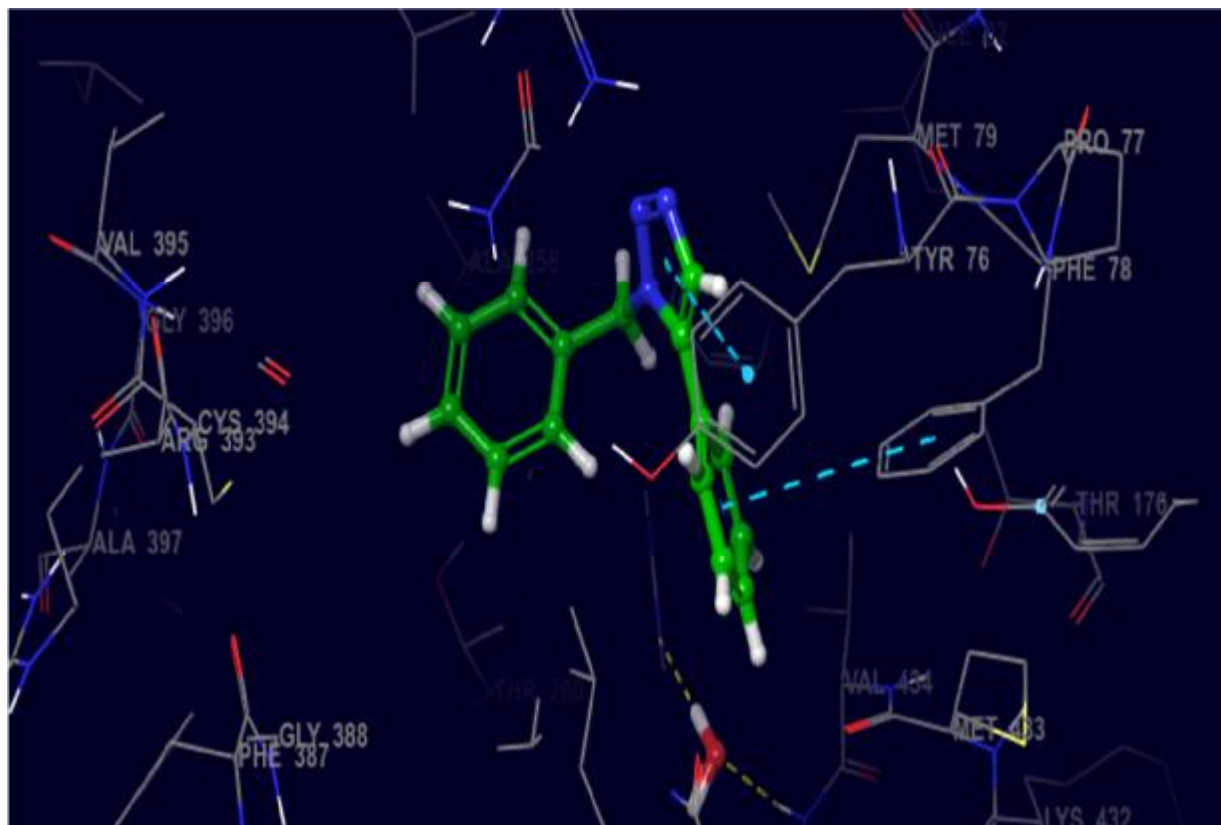
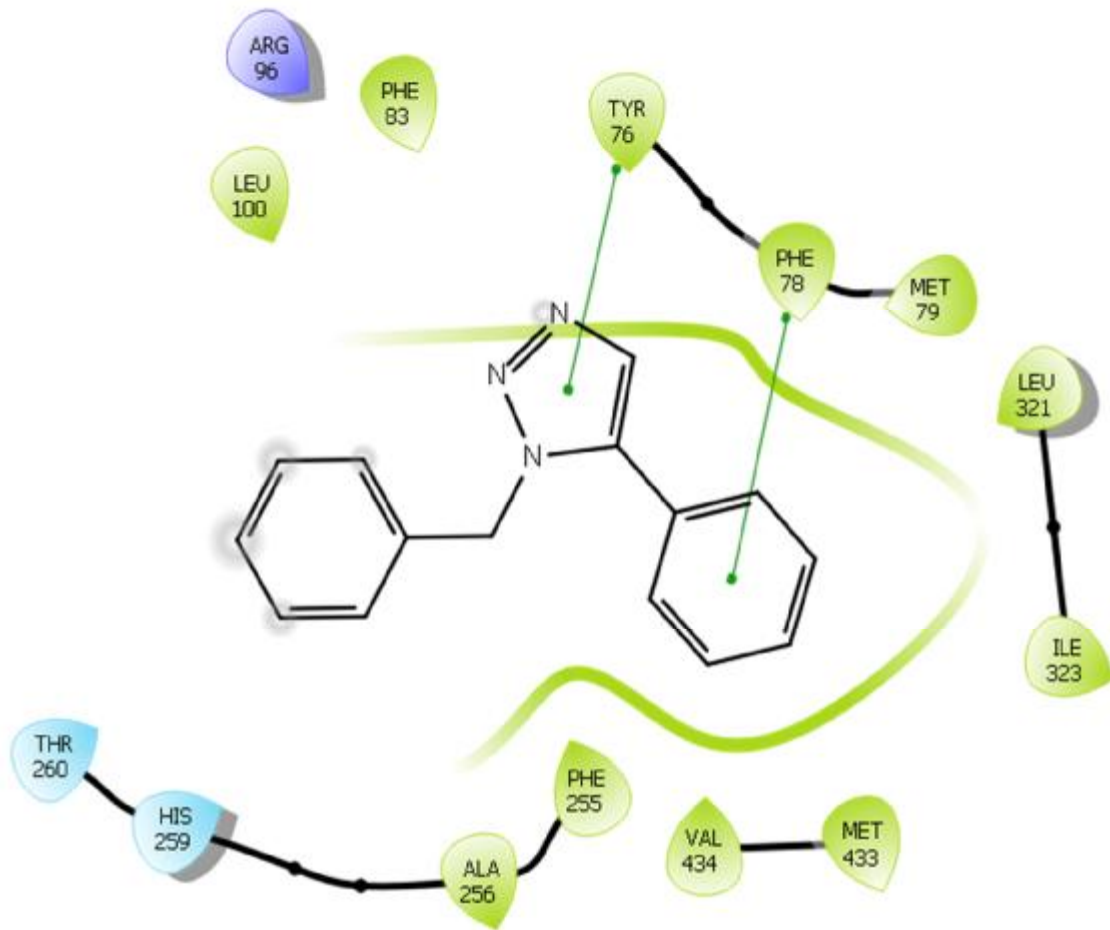


Fig.III.7: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 1 au niveau le site actif de 1EA1

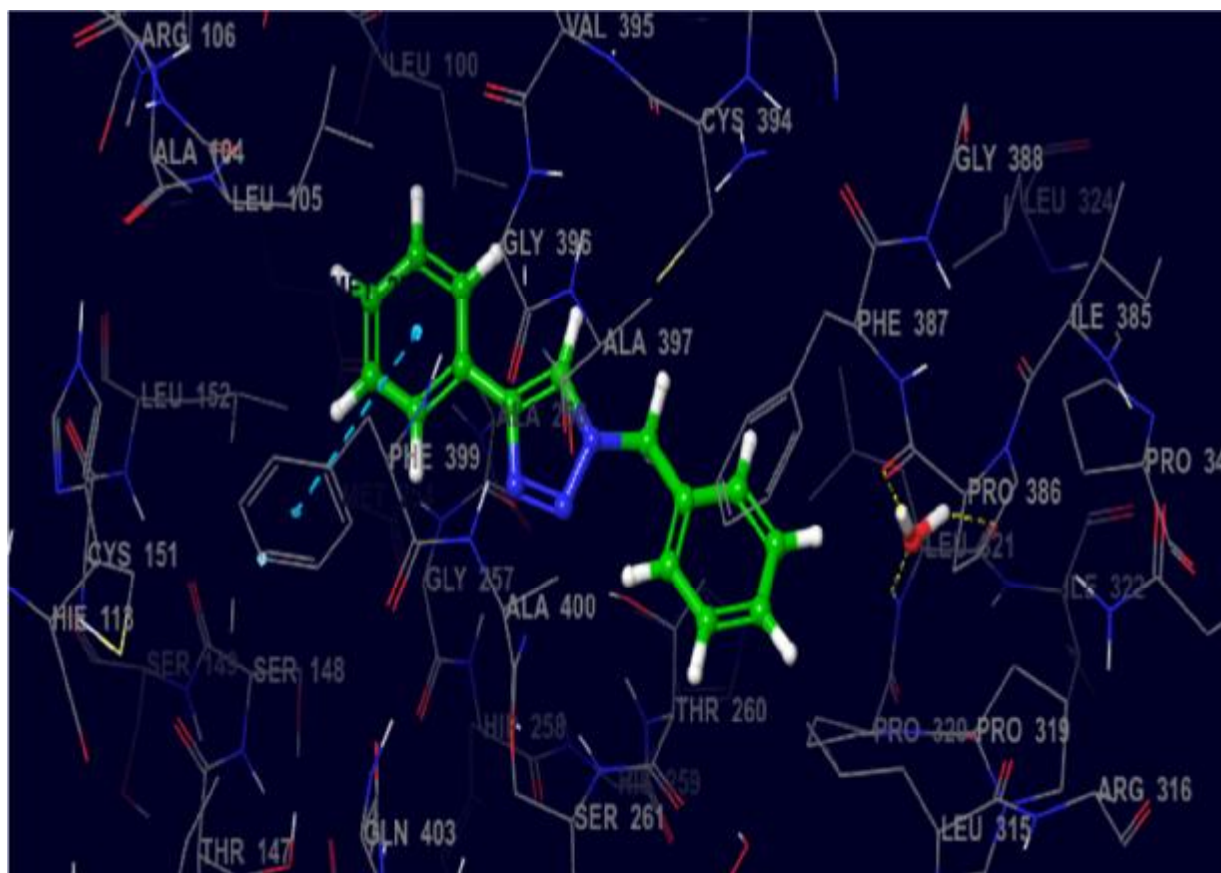
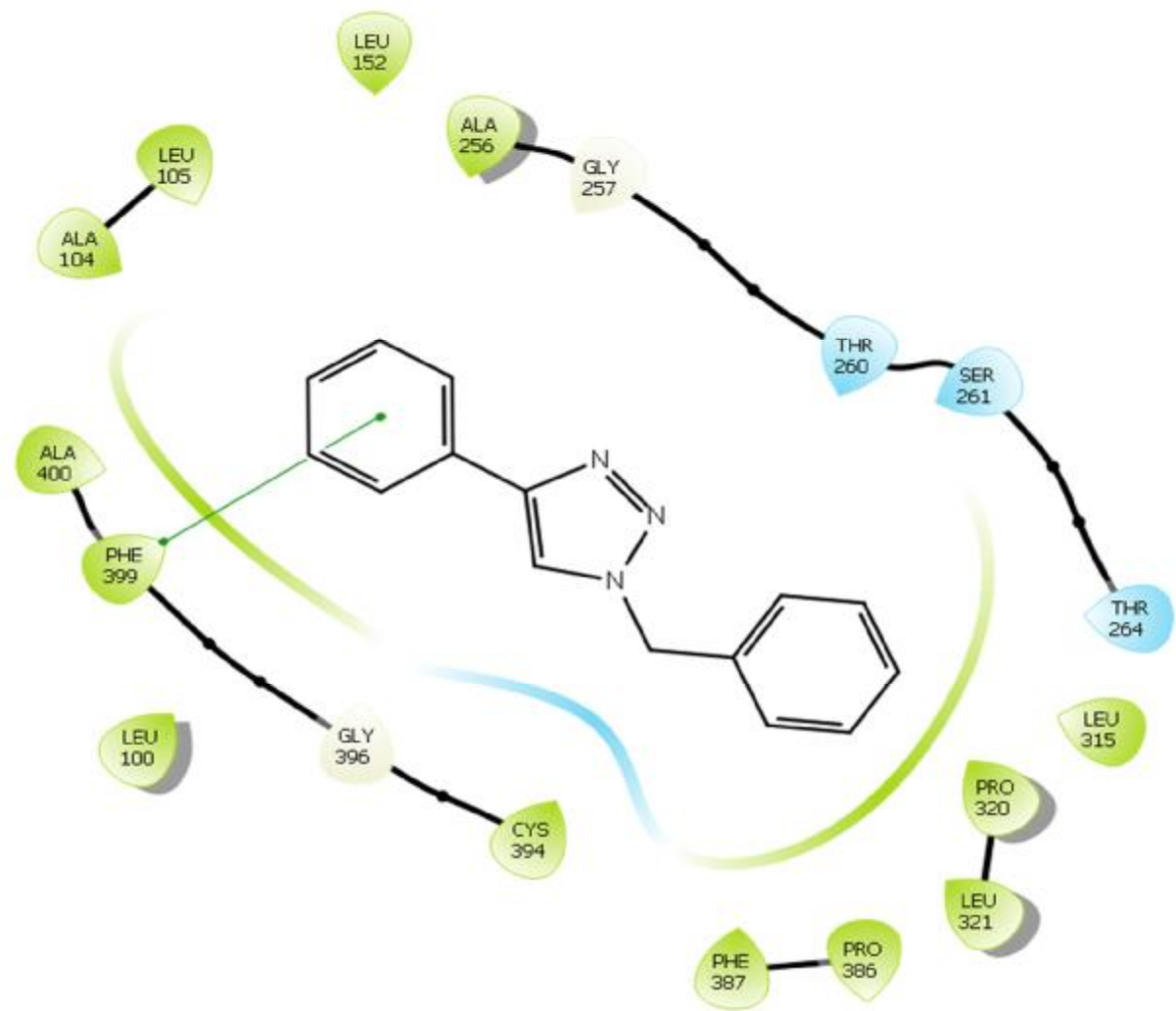


Fig.III.8: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 2 au niveau le site actif de 1EA1

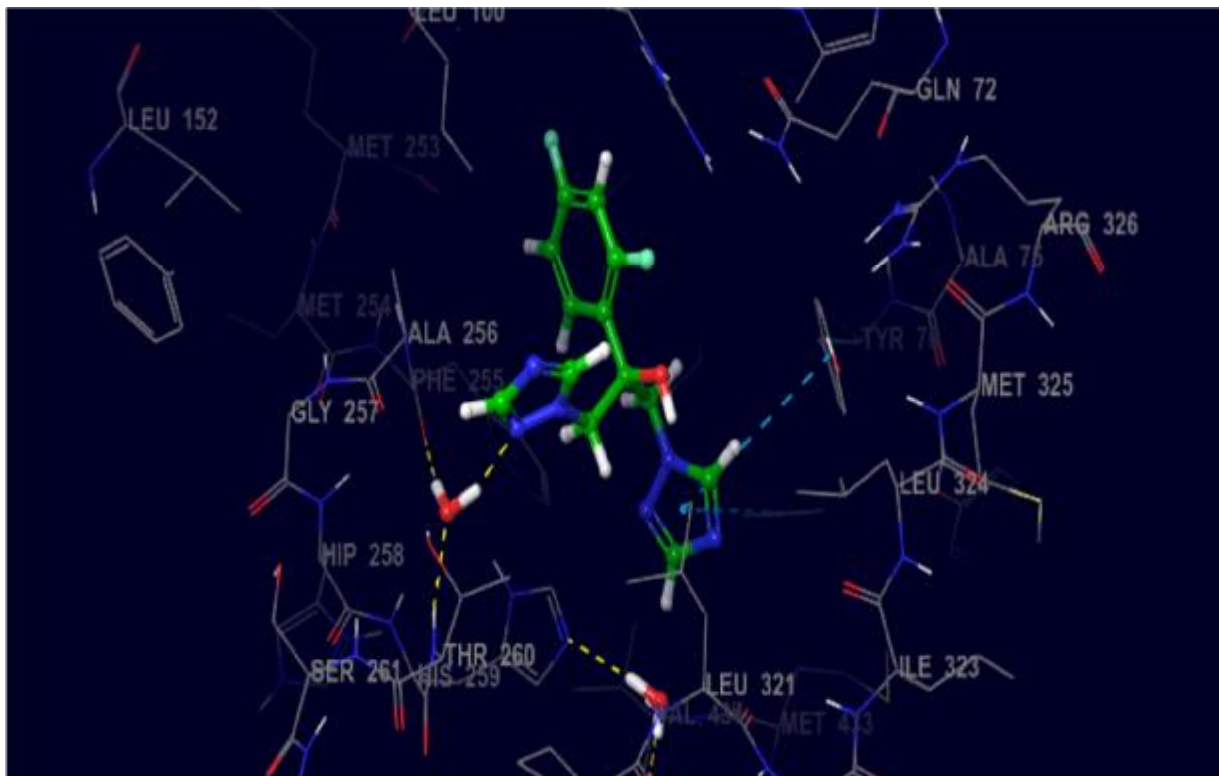
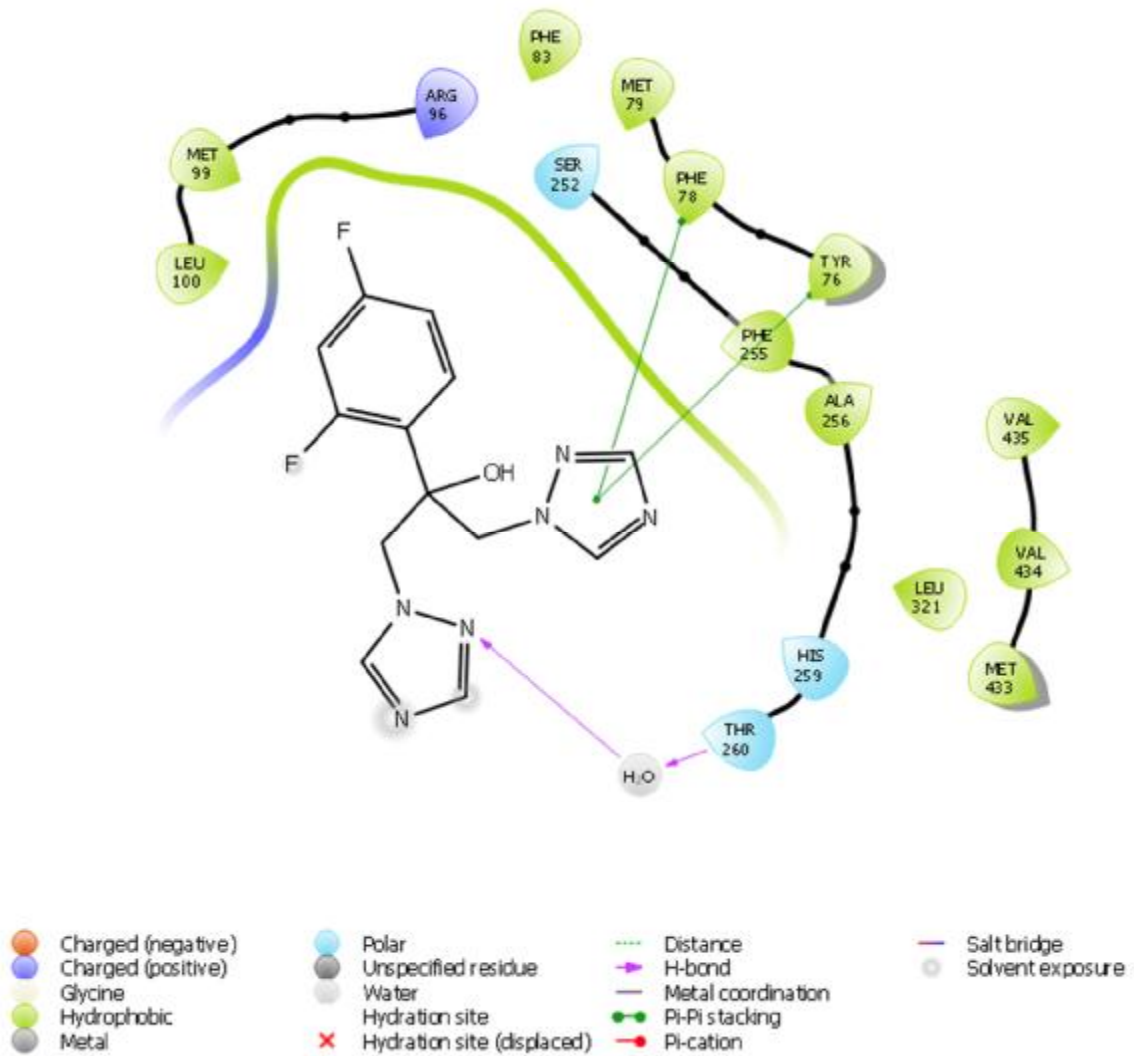


Fig.III.9: Interaction de liaison 2D et 3D du ligand 3(référence) au niveau le site actif de 1EA1

L'étude d'amarrage du composé 1 montre que les deux cycle benzénique interagissent avec les résidus PHE-78 et TYR-76 du récepteur via des liaisons pi-pi (Fig.III.7). La figure III.8 montre que le cycle benzénique du composé 02 interagit avec le résidu PHE-399 via des

liaisons pi-pi aussi. Tandis que le cycle de triazole du composé 3 interagit avec les résidus PHE-78 et TYR-76 via des liaisons pi-pi du récepteur.

Les interactions avec les résidus PHE-78 et TYR-76 sont le facteur qui détermine la réactivité biologique de ces composés. La diversité de ces interactions conduit à la stabilité complexe.

Références

- [1]. (a) R.R. Kumar, S. Perumal, H.B. Kagan, R. Guillot, *Tetrahedron*. 2006, 12380, 62; (b) P.K. Kalita, B. Baruah, P.J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 2006, 7779, 47; (c) M.P. Sibi, L.M. Stanley, T. Soeta, *Adv. Synth. Catal.* 2006, 2371, 348; (d) W.J. Choi, Zh. D. Shi, K.M. Worthy, L. Bindu, R.G. Karki, M.C. Nicklaus, R.J. Fisher Jr., T.R. Burke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 5262.
- [2] L. Wolff, *Ann.* 1912, 23, 59, 68- 394.
- [3]. For an excellent review, see: W. Lwowski, in: A. Padwa (Ed.) *1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry*, vol. 1, Chapter 5, Wiley-Interscience, New York, 1984.
- [4]. M.M. Majireck, S.M. Weinreb *J. Org. Chem.* 2006, 71, 8680.
- [5]. R. Huisgen, G. Szeimies, L. Mobius *Chem. Ber.* 1966, 99, 475.
- [6]. W. Broeckx, N. Overbergh, C. Samyn, G. Smets, G. L'abbe *Tetrahedron* .1971, 27, 3527.
- [7] .K. V. Gothelf et K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* 1998, 98, 863.
- [8] .R.A. Firestone, *Tetrahedron*. 1977, 33, 3009.
- [9]. Parr, R.G.; Wang, W *Density Theory for atoms and Molecules*. University Press: Oxford, 1989.
- [10]. Robert. G. Parr. László, Szentpály, and, Shubin Liu. *Electrophilicity Index*. *Journal of the American Chemical Society*. 1999, 9, 1922-1924.
- [11]. Eyring, H, Polanyi, M. *J. Chem. Phys.* 1959, 31, 1338
- [12]. Eyring, H. *J. Chem. Phys.* 1935, 3, 107.
- [13]. Huisgen, R. *Angew. Chem: 1.3-Dipolar Cycloadditions*. 1963, 75, 604-637.
- [14]. Woodward, R.B, Hoffmann, Roald. *Stereochemistry of Electrocyclic Reactions*. *J. Am Chem S.* 1965, 87, 395.
- [15]. J.L. Gazquez, F.J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9298.
- [16] .L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* 2009, 7, 3576.

[17] .Totobenazara. J, Burke, A.J. *Tetrahedron Letters*. 201556 , 28539 .

[18] .Rasmussen.L.K, Boren.B.C. *Org Lett*.2007,9, 5337-9.

[19] Bonandi, E.; Christodoulou, M.S.; Fumagalli,G.; Perdicchia, D.; Rastelli, G.; Passarella, D.*Drug Discovery Today: The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry*. 2017, 22, 1572-1581

[20].<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses /article/la-tuberculose>.

[21]. *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>).

[22]. *Maestro v11.5*, Schrödinger, LLC, New York, USA, 2018.

[23]. *GLIDE*, Schrödinger, LLC, New York, USA.

Conclusion générale

Dans ce travail, d'une part, nous étudions théoriquement la réaction de type 1,3-dipôle entre (azidométhyl)benzène et éthynylbenzène. La régiosélectivité observée expérimentalement a été rationalisée par 3 approches théoriques différentes (calcul de barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation de la règle de Houk (orbites frontières)).

D'autre part, l'activité biologique en tant qu'inhibiteur peut être étudiée.

Mycobacterium tuberculosis (TB)/ α -stérol déméthylase utilisant la technologie d'amarrage moléculaire. Les ligands actifs 1, 2 et 3 avaient l'activité la plus élevée et les meilleurs scores d'amarrage. Les informations obtenues à partir de l'amarrage moléculaire peuvent être utilisées pour concevoir

Dérivés de triazole en tant qu'inhibiteurs puissants de Mycobacterium tuberculosis (TB)/ α -stérol déméthylase

A terme, dans les travaux suivants, nous étudierons théoriquement :

- la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de type Diels-Alder intramoléculaires.*
- Les méthodes les plus employées dans les stratégies de découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique comme : Pharmacophore et 3D QSAR.*