

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Dr. Tahar Moulay SAIDA

Faculté de Science et Technologie

Département de Génie des procédés



جامعة د الطاهر مولاي سعيدة

كلية العلوم التكنولوجيا

قسم : هندسة الطرائق

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme Master

En Génie des procédés

Option: Génie des procédés des Matériaux

Présenté par :

Salmani Aicha & Ben Sada Melouka

Etude comparative d'un nouveau composé organique

à propriétés moléculaires

Soutenu le 24 /06/2025

Devant le jury :

Mr. Boudinar Mohamed

Maître de Conférences

Université de Saida

Président

Mr. Tebbal Zoubir

Maître Assistant A

Université de Saida

Examinateur

Mme. Guerroudj Ahlam

Maître de Conférences

Université de Saida

Rapporteur

Roufieda

Promotion : 2024-2025

Remerciement

Que la paix et les bénédictions d'Allah soient sur notre Prophète Muhammad, ainsi que sur sa famille et ses compagnons.

*Nous exprimons nos sincères remerciements à **Madame Guerroudj Ahlam Roufieda**, pour la qualité de son encadrement, ses orientations scientifiques pertinentes, ainsi que pour son suivi rigoureux tout au long de la réalisation de ce travail. Ses conseils avisés ont joué un rôle essentiel dans l'atteinte des objectifs de cette étude.*

*Nous tenons également à remercier **Monsieur Boudinar Mohamed** de l'Université Docteur Moulay Tahar de Saïda pour avoir accepté avec bienveillance la présidence du jury de soutenance et pour l'attention qu'il a accordée à notre mémoire.*

*Nos remerciements vont aussi à **Monsieur Tebbal Zoubir** de l'Université de Saïda, pour avoir accepté de faire partie du jury et pour ses remarques scientifiques constructives.*

Enfin, nous exprimons notre profonde gratitude à nos familles pour leur soutien moral constant, leur patience et leur compréhension tout au long de cette étape académique.

DEDICACES

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Louange à Allah, par Sa grâce les bonnes choses s'accomplissent.
Nous Lui exprimons notre reconnaissance, et que la paix et la bénédiction soient sur notre
Prophète bien-aimé Mohammed ﷺ, modèle de savoir, de patience et de lumière.

À celle qui a illuminé notre parcours académique par sa sagesse et sa bienveillance...

À notre estimée encadrante, Madame Guerrouj Ahlam Roufieda,
pour sa disponibilité, ses conseils précieux et son accompagnement constant.
Ce travail vous est dédié avec notre plus profonde gratitude et notre sincère respect.
Qu'Allah vous récompense pleinement pour vos efforts et votre dévouement.

♦ De ma part (Salmani aicha) :

Je dédie ce mémoire avec amour et reconnaissance à :

Mes chers parents, pour leur amour et leur soutien inconditionnels,
Mes chères sœurs, pour leur présence, leur amour inconditionnel et leurs
encouragements constants, avec une mention particulière pour ma sœur aînée, source
d'inspiration et de soutien

Et à la mémoire de mon grand-père bien-aimé, **Salmani Mostefa**, qu'Allah lui
accorde Sa miséricorde et fasse de ce travail une sadaqa jariya pour son âme pure.

De la part de mon amie (Bensaada melouka) :

Elle dédie ce travail avec affection et gratitude à :

Ses parents adorés, source de sagesse et de tendresse,

Son mari, son pilier et partenaire fidèle,

Et à ses enfants bien-aimés, lumière de sa vie et source de motivation.

À toutes les personnes qui nous ont soutenues de près ou de loin,

avec une parole, une prière ou un simple sourire,

nous exprimons notre reconnaissance la plus sincère.

****Conclusion poétique ****

**Certains gestes ne s'oublient jamais... **

Et certains cœurs restent à jamais des sources de lumière et d'inspiration.

À vous tous, nous dédions humblement cette œuvre, en espérant qu'Allah accepte notre travail et nos intentions.

Sommaire

Introduction générale	1
Chapitre I Etude bibliographique sur les plantes médicinale	
I.1. Introduction	5
I.2. Les plante médicinale	5
I. 2.1. Définition	5
I.2.3. Les composés actifs des plantes médicinales	6
I.2.3.1. Définition du principe actif	6
I.2.3.2. Les huiles essentielles	6
I.2.3.3. Les flavonoïdes	6
I.2.3.4. Les alcaloïdes	6
I.2.3.5. Substances amères	6
I.2.3.6. Tanins	7
I.2.3.7. Les phénols	7
I.3. Les plantes aromatiques	7
I.4. Les principales espèces Artemisia en Algérie	7
I.5. Introduction à la plante Artemisia judaica	7
I.5.1 Définition	8
I.5.2. Description botanique	9
I.5.3. Période de floraison	9
I.5.4. Répartition géographique	9
I. 5.5. Applications médicinales de Artemisia judaica L	10
I.5.6. Autres usages de Artemisia judaica L	10
I.5.7. Composition chimique	10
I.6. Modélisation molculaires	11
I.6.1. Introduction	11
I.6.2. Equation de Schrödinger	12
I.6.3. Théorie de la DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité)	12
I.6.4. Théorème de Hohenberg-Kohn La DFT	13
I.6.5. Les équations de Kohn et Sham	14
I.6.6. Logiciel utilisé	14
I.6.7. Bases et fonctionnelles utilisées	14
I.6.8. Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT	16
I.7. Etude spectroscopique	16
I.7.1. Introduction	16

I.7.2.	Définition	16
I.7.3.	Etude spectroscopique	17
I.8	Conclusion	18
Chapitre II	Modélisation moléculaires	
II.1.	Etude théorique de la composé C ₁₀ H ₁₆ O	24
II.1.1.	Les distances interatomiques :	25
		26
II.1.2	Les angles de valence	26
II.1.3	L'angle de torsion	28
II.1.4	Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	29
II.1.5	Orbitales moléculaires frontières	31
II.2.	Analyses spectroscopiques du composé C ₁₀ H ₁₆ O	32
II.2.1.	Les types des vibrations	35
II.3.	Conclusion	36
Chapitre III	Activité biologique théorique	
III.1.	Introduction	42
III.2.	Docking moléculaire protéine/ligand	43
III.3.	Les programmes utilisés	43
III.4.	Le procédé de Docking	44
III.5	Le pass (prédition des spectres d'activité des substances)	45
III.6.	Le principe du Docking	46
III.7.	Docking moléculaires 2A06, 1PP9 / IPMCD	48
III.8.	Conclusion	50
Conclusion générale et perspectives		
Annexe		

Liste des tableaux

Chapitre II	Modélisation Moléculaire	
Tableau II.1	Représente les valeurs la distance de liaison de la molécules avec le deux bases	26
Tableau II .2	Les valeurs des angles de valence (°) de la molécule IMPCD avec deux bases .	27
Tableau II.3	Les valeurs : Angle de torsion de la molécule IMPCD	29
Tableau II.4	représente les modes de vibrations de la compose $C_{10}H_{16}O$	32
		32
		32
Chapitre III	Docking Moléculaire	
Tableau III.1	Les nom abrégé des acides aminés	45
Tableau III.2	Prédiction PASS pour le spectre d'activité du composé titre. Pa représente la probabilité d'être actif et Pi la probabilité d'être inactif.	46
Tableau III.3	Résultats d'Auto Dock Vina de l'affinité de liaison de différentes poses dans 2A06, 1PP9 inhibiteur du composé IPMCD	48
Tableau III.4	les distances, les types et la localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus des protéines et le ligand.	49

Liste des schémas &figures

Chapitre I	Etude bibliographique des plantes médicinales	
Figure I.1	la plante Artemisia judaica	8
Figure I.2	représente la période de floraison d'Artemisia judaica	9
Figure I.3		10
Chapitre II	Modélisation moléculaires	
Figure II.1	Numérotation de la molécule IMPCD	11
Figure II.2	Représentation des valeurs des distances interatomiques de IMPCD par les deux base (1)6-31G(d,p) ;(2) 6-311G(d,p) .	25
Figure II.3	les angles de valence par les deux méthode (1) 6-31G (d,p) et (2) 6-311G(d,p)	27
Figure II.4	les angles de torsion par deux bases (1) 6-31G (d,p) et (2) 6-311G(d,p)	28
Figure II.5	Carte MEP en utilisant la base(1) 6-31 G(d,p); (2) 6-311G(d,p)	30
Figure II.6	Les orbitales moléculaire frontières de la molécule IMPCD (A) en utilisant la base 6-311G (d,p) ; (B) en utilisant la base 6-31G (d,p)	31
Figure II.7	spectre FTIR expérimental de la molécule IMPCD	34
Figure II.8	spectre FTIR théorique de la molécule IMPCD	35
Chapitre III	Activité biologique théorique	
Figure III.1	Schéma de présentation de la méthode Docking	43
Figure III.2	Les différents programmes de Docking les plus cités	44
Figure III.3	Le Docking ligand-protéine.	45
Figure III.4	Principe du Docking	47
Figure III.5	La protéine PDB-ID : 2A06 et 1PP9 (Dérivés de la protéine UQCRB (Ubiquinol-Cytochrome C Reductase binding).	47
Figure III.6	Interactions intermoléculaires entre le ligand IMPCD et les récepteurs protéiniques PDB-ID : 1PP9 et 2A06	48

Liste des abréviations

IMPCD	la compose le (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one (C ₁₀ H ₁₆ O) .
DFT	Density functional theory
B3LYP	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr
d,p	Orbitales atomiques de type d,p
6-31G	Base split-valence double-zeta
6-311G	Base split-valence triple-zeta
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire
OMF	Orbitales moléculaires frontières
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
FTIR	Fourier transform Infrared
IR	Infrarouge
UQCRB	Ubiquinol-Cytochrome C Reductase binding
PASS	Prediction of Activity Spectra for Substances
ADS	Accelrys Discovery Studio
PDB	Protein Data Bank
2A06	PDB ID: 2A06
1PP9	PDB ID: 1PP9
1NTK	PDB ID: 1NTK
Pa	Probability to be active
Pi	Probability to be inactive

Introduction générale

Introduction général

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales jouent un rôle fondamental dans le traitement des maladies humaines, constituant la base des systèmes médicinaux traditionnels dans de nombreuses cultures. Aujourd’hui encore, selon l’Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 80 % de la population mondiale continue de recourir aux remèdes à base de plantes comme source principale de soins de santé primaires [1]. Ce recours massif n'est pas seulement dû à l'efficacité thérapeutique avérée de nombreuses plantes, mais également à leur accessibilité, leur faible coût, et leur intégration dans les pratiques culturelles locales.

Sur le plan économique, l'industrie des plantes médicinales représente un marché en pleine croissance. Les extraits végétaux, huiles essentielles et composés phytochimiques naturels sont de plus en plus recherchés dans les secteurs pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire. Cette dynamique économique contribue à la valorisation de la biodiversité, à la création d'emplois et au développement durable, notamment dans les régions rurales où la culture et la transformation des plantes médicinales constituent une source majeure de revenus [2, 3].

Parmi les plantes d'intérêt majeur, le genre *Artemisia* (famille des Asteraceae) a fait l'objet de nombreuses études scientifiques en raison de la diversité et de la richesse de ses composés bioactifs. Plus spécifiquement, *Artemisia judaica*, plante endémique des zones désertiques d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient est utilisée depuis des siècles dans la médecine populaire pour ses propriétés digestives, carminatives, antiparasitaires et antimicrobiennes [4]. Elle est traditionnellement administrée sous forme d'infusion ou d'extrait aqueux pour traiter les ballonnements, les maux d'estomac, ou encore les infections intestinales chez les enfants.

Toutefois, les recherches modernes ont récemment mis en évidence d'autres vertus pharmacologiques de *A. judaica*, notamment son potentiel anticancéreux [5]. L'identification et l'isolation de composés bioactifs issus de cette plante pourraient ainsi ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment en ciblant les voies bioénergétiques des cellules cancéreuses.

Dans ce contexte, la présente étude s'est intéressée à un composé isolé de *Artemisia judaica*, à savoir le (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one. Ce monoterpène cyclique a été étudié par le biais de la modélisation moléculaire afin de mieux comprendre ses propriétés moléculaires et biologiques potentielles. Une série de calculs basés sur la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) a été réalisée pour optimiser la géométrie moléculaire, analyser la distribution des charges électroniques, les énergies orbitalaires et la réactivité chimique du composé [6, 7]. La spectroscopie infrarouge (IR) théorique a également été utilisée pour confirmer les groupes fonctionnels présents et comparer les données spectrales calculées à d'éventuels résultats expérimentaux [8].

Par ailleurs, une simulation de docking moléculaire a permis d'explorer l'interaction du composé avec des cibles biologiques spécifiques, notamment des protéines mitochondrielles connues pour être impliquées dans le métabolisme énergétique des cellules cancéreuses et la régulation de la mitochondrie. Les résultats obtenus suggèrent que ce composé possède une affinité significative pour ces cibles, ce qui pourrait en faire un candidat potentiel pour le développement d'agents anticancéreux ciblant les mitochondries[9,10].

Afin de structurer cette recherche, la présente mémoire s'articule autour de trois grands axes :

- Chapitre I** : propose une étude bibliographique détaillée sur les plantes médicinales en général et *Artemisia judaïsa* en particulier.
- Chapitre II** : est consacré à la modélisation moléculaire du composé étudié à travers la méthode DFT, avec une analyse approfondie de ses propriétés structurales et électroniques.
- Chapitre III** : porte sur l'étude de l'activité biologique théorique du composé, en mettant l'accent sur ses interactions avec des cibles mitochondrielles via la méthode du Docking molécul

References

- [1] World Health Organization; **2019**. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization.
- [2] Ekor M; **2019**. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2019; 10:147.
- [3] Srivastava S, Dubey R . **2021**. Economic significance of medicinal plants and their role in rural development. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2021; 23:100325.
- [4] Abu-Darwish MS, Efferth T **2020**. Medicinal plants from Jordan: Traditional uses and phytochemical profile of *Artemisia judaica*. *Pharmaceuticals*. 2020;13(7):123.
- [5] Albalawi AE, Al Ali D, Alqarni MH **2022**. Traditional use and antimicrobial potential of *Artemisia judaica* extracts in the Arabian Peninsula. *J Ethnopharmacol*. 2022; 292:115181.
- [6] Becke AD. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *J Chem Phys*. **2020**;153(7):070901.
- [7] Shukla R, Sharma S **2023**. Computational studies on monoterpenes using DFT: Insights into chemical reactivity. *Comput Theor Chem*. 2023; 1219:113988.
- [8] Wang H, Liu Y **2021**. Theoretical IR spectra prediction of bioactive molecules using B3LYP functional. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2021; 248:119208.
- [9] Forli S, Olson AJ. **2021**. Structure-based drug discovery with AutoDock: Achievements and challenges. *Curr Opin Struct Biol*. 2021;67:159–68.

[10] Fulda S, Galluzzi L **2020**. Targeting mitochondria for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(6):447–64.

Chapitre I

Etude bibliographique

Sur les plantes médicinales

I.1. Introduction

Les matières organiques naturelles représentent un élément fondamental de l'environnement. Elles proviennent de la décomposition des êtres vivants végétaux, animaux et micro-organismes et participent activement à l'équilibre biologique et aux cycles biogéochimiques, tels que ceux du carbone et de l'azote. Ces substances, riches en diversité chimique et structurale, sont présentes dans les sols, les eaux et l'atmosphère, et jouent un rôle crucial dans la fertilité des sols, la rétention d'eau, et l'alimentation microbienne.

Parmi ces matières, les composés d'origine végétale occupent une place particulière, notamment ceux produits par les plantes médicinales et aromatiques. Ces dernières sont connues pour synthétiser des métabolites secondaires présentant une large gamme d'activités biologiques. Cela en fait des sources prometteuses pour la recherche scientifique, notamment dans les domaines pharmaceutique, agroalimentaire et environnemental.

Dans ce contexte, notre étude s'intéresse à un composé organique extrait de la plante **Artemisia judaica**, connue pour ses usages traditionnels et son potentiel bioactif [\[1\]](#).

I.2. Les plante médicinale

I. 2.1. Définition

Selon la pharmacopée européenne, une plante médicinale est une plante botanique dont au moins une partie possède des vertus thérapeutiques. Les produits phytopharmaceutiques proviennent de plantes ou de parties de plantes utilisées telles quelles, soit sèches, soit fraîches.

Ces plantes sont employées dans la médecine traditionnelle grâce à leurs constituants chimiques, qu'ils soient des métabolites primaires ou secondaires. Elles peuvent être utilisées sous plusieurs formes, notamment la macération, l'infusion ou la décoction, et cela selon la partie active concernée : racine, feuille ou fleur [\[2,3,4\]](#) .

I.2.2. Importance des plantes médicinales

Les recherches pharmaceutiques ont permis d'élucider la composition chimique de nombreuses plantes médicinales. L'industrie pharmaceutique a su reproduire synthétiquement plusieurs de leurs constituants actifs, tout en développant de nouvelles combinaisons bénéfiques pour les patients, et cela dans une démarche de préservation des ressources naturelles.

Ces plantes sont reconnues pour leurs effets thérapeutiques et curatifs après leur usage [\[2,3,4\]](#).

I.2.3. Les composés actifs des plantes médicinales

I.2.3.1. Définition du principe actif

Le principe actif désigne un composé présent dans les préparations à base de plantes, et qui possède un intérêt thérapeutique, soit à visée curative, soit préventive, pour l'être humain ou l'animal [5,6].

Les plantes produisent des métabolites primaires essentiels à la survie cellulaire, ainsi que des métabolites secondaires tels que les polyphénols, les alcaloïdes, les terpénoïdes, etc.

I.2.3.2. Les huiles essentielles

Selon la pharmacopée européenne, une huile essentielle est une substance odorante, généralement issue d'une matière première végétale, obtenue par entraînement à la vapeur d'eau ou par distillation.

Ces huiles sont localisées dans les organes sécréteurs des plantes. Leur activité biologique est principalement attribuée à la présence de terpénoïdes [7].

I.2.3.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont responsables de la coloration des feuilles, des fleurs et des fruits des plantes, et se trouvent également dans d'autres parties. Ils se divisent en trois grandes classes : flavonols, flavones et flavononols, qui sont les plus répandus.

Ils sont surtout reconnus pour leurs propriétés antibactériennes et sont largement utilisés dans les domaines de l'alimentation, des cosmétiques et de la pharmacie pour leurs effets anti-inflammatoires et antiviraux [8,9,10].

I.2.3.4. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances azotées naturelles qui présentent une réactivité basique, dérivées le plus souvent d'acides aminés. Généralement, ils tirent leur nom des plantes qui les contiennent.

Les alcaloïdes possèdent des effets physiologiques puissants, parfois toxiques ou médicinaux, et entrent dans la composition de nombreux médicaments [11,12,13].

I.2.3.5. Substances amères

Composés aux goûts amers, ces substances stimulent la sécrétion de la salive et des sucs digestifs. Elles favorisent la digestion, ouvrent l'appétit et permettent une meilleure absorption des nutriments, contribuant ainsi à une nutrition plus efficace [15,16,17].

I.2.3.6. Tanins

Les tanins sont des substances amorphes présentes dans de nombreuses plantes. Ils sont utilisés dans la fabrication du cuir pour leurs propriétés astringentes et antiseptiques. Ils possèdent aussi des effets antioxydants, antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques, hémostatiques et vasoconstricteurs . Des plantes comme le chêne contiennent une grande quantité de tanins

I.2.3.7. Les phénols

Les phénols sont des composés organiques contenant un groupe hydroxyle (–OH) directement lié à un noyau aromatique, généralement un noyau benzénique. Ils sont plus acides que les alcools et peuvent réagir avec des bases pour former des sels phénolates. Les phénols participent à diverses réactions chimiques en raison de l'activation du noyau aromatique par le groupe hydroxyle [14].

I.3. Les plantes aromatiques

Dans une ou plusieurs parties productives telles que les fleurs, feuilles, graines, fruits, racines ou l'écorce. On estime que seulement 10 % des plantes possèdent cette capacité parmi les 800 000 espèces existantes. Les groupes les plus représentatifs incluent : les opiacés, les cornouillers, les astéracées (armoise, tanaisie, lin...), les Cupressacées, les Éricacées, les Lamiacées, et les Lauracées [15].

I.4. Les principales espèces *Artemisia* en Algérie

Parmi les espèces d'*Artemisia* rencontrées en Algérie on peut citer :

- ✓ *Artemisia herba alba* Asso [16];
- ✓ *Artemisia campestris* L, [17,18];
- ✓ *Artemisia atlantica* Coss et Dur [19];
- ✓ *Artemisia judaica* L [20];
- ✓ *Artemisia arborescens* L [19];
- ✓ *Artemisia absinthium* L [18];
- ✓ *Artemisia alba* Turra [16];
- ✓ *Artemisia verlotiorum lamotte* [19] ;
- ✓ *Artemisia vulgaris* L , et *Artemisia monosperma* L [18].

I.5. Introduction à la plante *Artemisia Judaica*

Dans le cadre de nos recherches sur les plantes médicinales ,nous avons particulièrement été intéressé par *Artemisia judaica* une plante traditionnelle largement utilisée dans les régions arides

de Moyen -Orient et de l'Afrique de Nord .Cette espace attiré notre attention en raison de ses propriétés thérapeutique divers notamment ses activités antimicrobienne, antinflammatoires et antioxydants [21] .

Artemisia judicat est une plante de la familles Astéracées, connue pour sa richesse en composés bioactifs .dont des terpènes et des flavonoïdes sont responsables des effets biologiques bénéfique de cette plante .En dépit de l'utilisations traditionnelle de cette espèce Il reste beaucoup à explorer concernant son potentiel thérapeutique, notamment l'étude des extras et de leurs applications dans le Domain pharmaceutique.

Cette étude est concentrée sur l'analyse d'un compose spécifique extrait de *Artemisia judicat*, en vue d'évaluer ses caractéristiques chimiques, propriétés biologique et son utilisation dans divers pathologies.

I.5.1. Définition

Artemisia judaica est une plante aromatique médicinale vivace appartenant à la famille des Asteraceae. Elle est traditionnellement utilisée dans les médecines populaires du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord pour traiter diverses affections, notamment les infections gastro-intestinales, les bactéries pathogènes et les parasites intestinaux [20].



Figure I.1 : la plante *Artemisia judaica*

Classification scientifique :

- Règne : Plantae
- Division : Magnoliophyta
- Classe : Magnoliopsida
- Ordre : Asterales
- Famille : Asteraceae

- Genre : Artemisia
- Espèce : Artemisia judaica L.

I.5.2. Description botanique

C'est une plante herbacée vivace atteignant 30 à 70 cm de hauteur, avec des tiges dressées et ramifiées recouvertes de fins poils. Les feuilles sont profondément lobées, vert grisâtre et très aromatiques. Les fleurs sont petites, jaunâtres ou blanchâtres, regroupées en capitules. Les parties aériennes de la plante sont riches en huiles essentielles, principales sources de ses propriétés biologiques [22].

I.5.3. Période de floraison

La période de floraison de l'*Artemisia judaica* s'étend de mars à juin, variant légèrement selon le climat et le type de sol. Cette période est cruciale car elle coïncide avec le pic de production des huiles essentielles et des composés actifs [23].



Figure I.2 : représente la période de floraison de *Artemisia judaica*

I.5.4. Répartition géographique

Artemisia judaica est bien adaptée aux environnements désertiques et semi-arides. Elle est répandue en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Libye, Égypte) et au Moyen-Orient (Sinaï, Palestine, Jordanie, Arabie Saoudite). Elle pousse dans des zones sablonneuses ou rocheuses, particulièrement dans les régions montagneuses [20].

I.5.5. Applications médicinales de *Artemisia judaica* L

Artemisia judaica L. est l'une des espèces les plus prometteuses du genre *Artemisia* en raison de ses nombreuses vertus thérapeutiques. Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter des troubles variés tels que les maux de tête, les douleurs menstruelles, les troubles gastro-intestinaux et les affections dermatologiques.

Les investigations scientifiques récentes ont mis en lumière la richesse de cette plante en composés secondaires bioactifs comme les sesquiterpènes lactones, les flavonoïdes, et les polyphénols, qui confèrent à la plante des propriétés anti-inflammatoires, hepatoprotectrices et cytotoxiques. Plusieurs études ont montré que les extraits de *A. judaica* peuvent moduler les médiateurs de l'inflammation et réduire les dommages cellulaires induits par le stress oxydatif. De plus, des applications émergentes explorent son rôle potentiel dans la régulation du métabolisme du glucose et dans la prévention des complications liées au diabète, ce qui la place parmi les plantes médicinales d'intérêt pour le développement de traitements naturels [24,25,26].

I.5.6. Autres usages de *Artemisia judaica* L

En dehors de ses usages médicinaux bien documentés, *Artemisia judaica* L. trouve également de nombreuses applications dans divers domaines économiques, agricoles et environnementaux. Dans le secteur agricole, cette plante est reconnue pour ses propriétés insectifuges naturelles. Ses huiles essentielles riches en composés volatils, notamment les monoterpènes comme le camphre et l'eucalyptol, agissent comme répulsifs contre divers insectes nuisibles, réduisant ainsi le besoin en pesticides de synthèse. Cela fait d'elle une plante intéressante dans le cadre de l'agriculture biologique et durable [31,32].

I.5.7. Composition chimique

L'analyse phytochimique, notamment par GC-MS [34], révèle que l'*Artemisia judaica* est riche en composés suivants :

- Huiles essentielles : piperitone (jusqu'à 28,8 %), camphre, 1,8-cinéole, thuyone
- Flavonoïdes : quercétine, apigénine, kaempférol
- Acides phénoliques : acide chlorogénique, acide caféïque
- Lactones sesquiterpéniques : santonine (activité antihelminthique) [23], l'extrait chargé sur des nanoparticules de chitosane a montré une activité anticancéreuse significative contre les cellules PC3 (prostate), mettant en valeur l'intérêt thérapeutique de cette plante.

la compose IMPCD est un exemple de cétone aromatique .Il combine les propriétés des cétone aromatique avec une structure cyclique et des doubles liaisons, ce qui lui conféré des

caractéristique uniques dans ces réactions chimiques et ses applications en chimie organique et dans l'industrie chimique suite à la présentation générale du composé, nous allons à présenter aborder son aspect structural d'un point de vue chimiques.

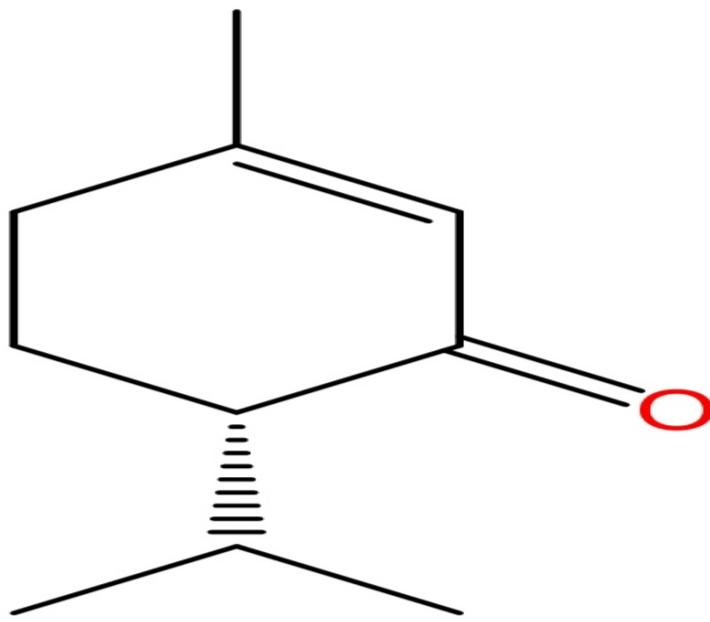


Figure I.3 : la composée (s) -6- iso propyle -3- cyclohexa -2,4-dien -1-one

I.6. Modélisation Moléculaire

I.6.1. Introduction

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) est une méthode de calcul qui permet d'étudier la structure électronique de la matière, et qui est considérée comme l'approche la plus aboutie et la plus prometteuse dans ce domaine. Elle peut être appliquée à des systèmes allant des atomes, molécules et solides aux noyaux et aux fluides quantiques et classiques. La DFT se base sur la densité électronique pour fournir les propriétés d'état fondamental d'un système. En effet, la densité électronique joue un rôle clé dans la DFT. Grâce à cette méthode, il est possible de prédire une grande variété de propriétés moléculaires, telles que les propriétés structurales, les fréquences vibrationnelles, l'énergie des liaisons, l'énergie d'ionisation, les propriétés électriques et magnétiques, ainsi que les voies de réaction. En somme, la DFT est une méthode de calcul extrêmement puissante qui permet de comprendre la structure et les propriétés des systèmes électroniques et qui trouve des applications dans de nombreux domaines de la science et de la technologie [26].

L.H. Thomas et E. Fermi ont introduit l'idée d'exprimer l'énergie totale d'un système polyélectronique comme une fonctionnelle de sa densité électronique totale. Une fonctionnelle est une application qui associe un nombre à une fonction donnée. Cependant, ce n'est qu'en 1964 que Hohenberg et Kohn ont proposé la formulation exacte de ce modèle, appelé théorie de la fonctionnelle de la densité. Ils ont démontré que toutes les propriétés, y compris l'énergie de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système.

I.6.2. Equation de Schrodinger

Pour comprendre les caractéristiques électroniques d'un système, il est essentiel de calculer son énergie interne. Cela implique de résoudre l'équation de Schrödinger indépendante du temps, qui concerne un système à plusieurs corps. Dans ce contexte, le système est composé de N noyaux et n électrons [30,31].

$$H \cdot \Psi = E \cdot \Psi$$

Avec :

E : est l'énergie totale du système

Ψ : Sa fonction d'onde (fonction propre)

H : est l'opérateur Hamiltonien du système qui définit par :

T_e : est l'énergie cinétique de tous les électrons, est l'énergie cinétique de tous les noyaux.

V_{e-e} : est la somme des énergies d'interaction répulsive électrons-électrons, énergies d'interaction attractive électrons-noyaux et V_{n-n} : la somme des énergies d'interaction répulsive noyaux-noyaux.

I.6.3. Théorie de la DFT (la théorie de la fonctionnelle de la densité)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a connu un grand succès dans les calculs de structure électronique des atomes, pris dans leurs états fondamentaux, depuis le début des années 60 grâce à l'approche de Kohn-Sham. Cependant, pour la recherche sur la structure électronique moléculaire, les premiers succès de l'application de la DFT n'ont commencé à apparaître qu'à partir des années 90. Cela est dû au développement des fonctionnels d'échange et de corrélation les plus précis et les plus rapides pour le calcul des propriétés électroniques de grands systèmes moléculaires, qui ont été introduits dans le code Gaussian [27]. La DFT ou appelé aussi en anglais (Density Functional Theory) constitue une approche théorique qui reformule le problème quantique à N corps en utilisant la densité électronique comme variable fondamentale. Contrairement aux méthodes traditionnelles telles que la méthode de Hartree et la méthode de Hartree-Fock qui font appel à la fonction d'onde, la DFT se concentre exclusivement sur la densité

électronique. La densité électronique représente la répartition spatiale des électrons dans un système donné [28].

L'énergie du système dans la théorie de la DFT est exprimée comme une fonctionnelle de la densité électronique, et non de la fonction d'onde, comme c'est le cas dans d'autres approches. Le principe fondamental de la DFT est que toutes les propriétés d'un système à plusieurs particules en interaction peuvent être considérées comme une fonctionnelle de la densité de l'état fondamental, notée $\rho_0(r)$. Les bases de la théorie de la DFT remontent aux travaux de Thomas et Fermi dans les Moléculaires années 1927. Ces scientifiques ont proposé une approche statistique pour décrire les systèmes d'électrons en utilisant la densité électronique plutôt que la fonction d'onde. Cependant, la formulation moderne de la DFT a été développée plus tard, notamment grâce aux contributions de Hohenberg et Kohn dans les années 1960. L'idée fondamentale de la DFT est que la densité électronique contient toutes les informations nécessaires pour décrire le système électronique. En résolvant les équations de Kohn-Sham en 1964 qui sont des équations approximatives basées sur la densité électronique, on peut obtenir des informations sur les propriétés physiques et chimiques du système [28].

I.6.4. Théorème de Hohenberg-Kohn

La DFT repose sur l'idée fondamentale que la densité électronique d'un système contient toutes les informations nécessaires pour déterminer son énergie totale. Au lieu de considérer explicitement les interactions entre chaque paire d'électrons, la DFT traite la densité électronique comme la quantité centrale à partir de laquelle l'énergie du système peut être calculée. Le véritable début de la théorie de la fonctionnelle de la densité a été marqué par la publication de l'article de Hohenberg et Kohn en 1964. Cet article a présenté les deux théorèmes fondamentaux de la DFT [28], qui ont jeté les bases de cette méthode :

- Le premier théorème de Hohenberg-Kohn Le premier théorème de Hohenberg-Kohn énonce que la densité électronique d'un système quantique détermine son potentiel d'énergie externe unique, et vice versa. En d'autres termes, il existe une relation biunivoque entre la densité électronique d'un système et le potentiel d'énergie externe auquel les électrons sont soumis. Plus précisément, le théorème établit que pour tout système physique à N électrons, il existe une densité électronique unique (r) qui minimise l'énergie totale du système dans son état fondamental. Cette densité électronique minimisante correspond à la densité électronique réelle du système.

- Le deuxième théorème de Hohenberg-Kohn affirme que la densité électronique qui minimise l'énergie totale du système ($E [(r)]$) est la densité électronique réelle (r) de l'état fondamental

Autrement dit, il existe une densité électronique optimale qui correspond à l'état fondamental du système.

I.6.5. Les équations de Kohn et Sham

Sont une méthode utilisée en physique quantique [29,28,7,30] pour résoudre les problèmes liés à un système contenant plusieurs électrons interagissant entre eux. Ces équations reposent sur les théorèmes de Hohenberg et Kohn. L'idée principale de cette méthode est de remplacer le système d'électrons en interaction par un système fictif de particules non interactives qui évoluent dans un potentiel extérieur effectif, noté V_{ext} . Cette substitution permet de simplifier le problème complexe des interactions électroniques et de le ramener à un problème plus gérable, où les électrons se comportent individuellement dans un potentiel moyen.

I.6.6. Logiciel utilisé Gaussian 9

Gaussian 09 [35] est un logiciel de chimie computationnelle qui permet de réaliser des calculs quantiques sur des molécules pour déterminer leurs propriétés électroniques, géométriques et spectroscopiques. Ce programme est utilisé pour effectuer des calculs à partir de méthodes théoriques telles que la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et les méthodes de Hartree-Fock et son interface graphique GaussView version 6.0 [31] pour la visualisation ont été utilisés pour effectuer les calculs.

I.6.7. Bases et fonctionnelles utilisées

- **La fonctionnelle hybride B3LYP**

La fonctionnelle hybride **B3LYP** est l'une des fonctionnelles les plus couramment utilisées dans les calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) basés sur des fonctions de base spatialement localisées. Elle combine des termes exacts pour la partie d'échange de la fonctionnelle avec des approximations pour la partie de corrélation. Le nom B3LYP est dérivé des noms des scientifiques qui ont contribué au développement de cette fonctionnelle. Le "B" représente Becke, en référence à Perdew et Becke qui ont travaillé sur la partie d'échange de la fonctionnelle. Le "LYP" correspond à Lee, Yang et Parr, qui ont développé une partie de corrélation de la fonctionnelle. Le chiffre "3" dans B3LYP décrit la manière spécifique dont les résultats des termes d'échange et de corrélation sont mélangés. Dans le cas de B3LYP, le mélange est basé sur une combinaison linéaire de trois fonctionnelles différentes, chacune avec un poids spécifique. Ce mélange est optimisé pour donner de bons résultats pour une large gamme de

systèmes chimiques. La fonctionnelle B3LYP est appréciée pour sa capacité à traiter efficacement différents types de systèmes chimiques, des molécules organiques aux complexes métalliques en passant par les matériaux solides. Elle est souvent utilisée dans les domaines de la chimie, de la chimie computationnelle et de la chimie quantique pour obtenir des résultats qualitatifs et quantitatifs précis. Cependant, il est important de noter qu'il existe de nombreuses autres fonctionnelles hybrides disponibles, chacune avec ses propres avantages et limitations. Le choix de la fonctionnelle dépendra du système chimique étudié, des propriétés recherchées et des ressources de calcul disponibles [28].

- **La base 6-311G**

Dans la base **6-311G**, chaque orbitale de cour est approximée en utilisant six fonctions gaussiennes. Ces fonctions gaussiennes représentent la distribution de la densité électronique dans l'orbital et sont utilisées pour calculer les propriétés électroniques et structurales de la molécule. En ce qui concerne les orbitales de valence, dans la base 6-311G, elles sont représentées en utilisant trois fonctions gaussiennes "internes" et une fonction gaussienne "externe". Les trois fonctions gaussiennes internes sont utilisées pour capturer la densité électronique plus proche du noyau atomique, tandis que la fonction gaussienne externe est utilisée pour représenter la densité électronique plus éloignée du noyau. Cette répartition des fonctions gaussiennes permet une meilleure description de la distribution de la densité électronique dans les orbitales de valence [28].

- **La base 6-31G**

Dans la base 6-31G, chaque orbitale de cœur est approximée en utilisant six fonctions gaussiennes, comme dans la base 6-311G. Pour les orbitales de valence, cette base utilise une combinaison de deux ensembles de fonctions gaussiennes : un ensemble composé de trois fonctions ("3") et un autre ensemble composé d'une seule fonction ("1"). Les trois fonctions servent à modéliser la partie la plus proche du noyau de l'orbitale de valence, tandis que la fonction unique permet de représenter la densité électronique plus éloignée. Cette décomposition permet une meilleure description des propriétés électroniques et géométriques des molécules tout en limitant le coût de calcul.

I.6.8. Les avantages et les inconvénients de la méthode DFT

- **Les avantages**

La DFT présente également des avantages en termes de vitesse de calcul par rapport à des méthodes plus coûteuses sur le plan computationnel, comme la méthode de Hartree-Fock ou les méthodes post-Hartree-Fock. Elle permet d'obtenir des résultats rapidement, ce qui est essentiel pour des applications telles que la conception de médicaments, la catalyse, la modélisation des matériaux, etc.

- **Les inconvénients**

Les calculs peuvent être très longs et ça prend du temps.

La DFT présente également des inconvénients. L'un des principaux inconvénients est lié à l'approximation inhérente aux fonctionnelles de la densité utilisée. Il existe différents niveaux d'approximation, allant des fonctionnelles locales à celles plus sophistiquées qui prennent en compte les effets de la corrélation électronique de manière plus précise. Le choix de la fonctionnelle appropriée est crucial pour obtenir des résultats fiables et précis.

I.7. Etude spectroscopique

I.7.1. Introduction

La modélisation spectroscopique, en particulier dans le domaine de l'infrarouge, est devenue une méthode incontournable pour analyser les interactions complexes entre les rayonnements infrarouges et les matériaux. Grâce à des techniques avancées telles que la spectroscopie par transformée de Fourier (FTIR) et d'autres approches spectrales, il est désormais possible de modéliser précisément les spectres obtenus et d'interpréter les données de manière plus efficace. Cette modélisation permet d'extraire des informations cruciales sur la composition, la structure et les propriétés des substances à partir de leurs signatures spectrales dans le domaine infrarouge.

I.7.2. La Définition

L'infrarouge (IR) est une forme de rayonnement électromagnétique située entre la lumière visible et les micro-ondes, avec des longueurs d'onde comprises entre 0,7 et 1000 micromètres. Il est invisible à l'œil nu, mais il peut être détecté à l'aide de dispositifs spécifiques tels que les détecteurs et les caméras thermiques. La spectroscopie infrarouge (IR) est une méthode analytique qui repose sur l'interaction de ce rayonnement avec les molécules des échantillons. Lorsqu'un échantillon est exposé à des rayonnements infrarouges, certaines fréquences sont absorbées par les vibrations des liaisons chimiques des molécules, produisant ainsi un spectre unique. Ce spectre fournit des informations sur les groupes fonctionnels présents dans la molécule et peut être utilisé pour analyser la composition chimique, la structure et les propriétés des matériaux.

I.7.3. Les Avantages et les inconvénients

- Les avantages**

La modélisation spectroscopique dans le domaine de l'infrarouge présente plusieurs avantages significatifs. Tout d'abord, elle permet une analyse très précise des composés chimiques en fournissant des informations détaillées sur leur structure moléculaire et leur composition. Cette précision est cruciale dans des domaines comme la chimie analytique, où l'identification exacte des substances est primordiale. De plus, la spectroscopie infrarouge est non invasive, ce qui signifie qu'elle permet d'analyser des échantillons sans les altérer, une caractéristique essentielle dans l'analyse de matériaux sensibles ou précieux. La méthode est également très rapide et sensible, permettant la détection de substances à des concentrations faibles, ce qui est particulièrement utile dans le contrôle qualité, la surveillance environnementale et les applications médicales. Enfin, elle est extrêmement polyvalente et peut être utilisée dans de nombreux secteurs, allant de la pharmacologie à l'analyse des matériaux en passant par l'étude de la pollution de l'air.

- Les Inconvénients**

Cependant, malgré ses nombreux avantages, la modélisation spectroscopique infrarouge présente certaines limitations. L'un des principaux défis réside dans la complexité des modèles mathématiques nécessaires pour interpréter les données spectroscopiques. Ces modèles peuvent être difficiles à développer et à analyser, nécessitant une expertise technique avancée. De plus, les spectres infrarouges peuvent être influencés par des facteurs environnementaux tels que l'humidité, la température, ou la présence de poussières, ce qui peut affecter la précision des résultats. Un autre inconvénient réside dans le coût des équipements nécessaires pour réaliser les analyses spectroscopiques infrarouges, qui peuvent être élevés, limitant ainsi l'accès à cette technologie dans certains laboratoires ou industries. Enfin, bien que la spectroscopie infrarouge soit très efficace pour analyser des matériaux organiques, elle peut être moins performante pour l'analyse de matériaux inorganiques ou très complexes, ce qui restreint son champ d'application dans certains cas.

I.8. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la famille des Astéracées, l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs, connue pour la richesse de ses espèces à usage médicinal traditionnel et moderne. Parmi ces espèces, **Artemisia judaica** se distingue par ses propriétés thérapeutiques, notamment

grâce à ses huiles essentielles riches en thuyone, cinéole et camphre, qui possèdent des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et cicatrisantes.

Nous avons aussi mis l'accent sur le composé IMPCD, un métabolite secondaire bioactif de cette plante, qui montre un fort potentiel en tant qu'antioxydant et agent antimicrobien. La structure de ce composé, contenant un groupement cétone et une chaîne isopropylique, contribue à ses propriétés biologiques.

Enfin, nous avons introduit les méthodes de caractérisation employées dans cette étude, notamment la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour l'optimisation géométrique et l'étude des propriétés électroniques, ainsi que la spectroscopie infrarouge (IR) utilisée pour l'identification des groupes fonctionnels. Ces outils seront essentiels dans les chapitres suivants pour établir le lien entre la structure moléculaire et l'activité biologique du composé étudié [28].

Les Références

- [1] Alzahrani, A. M., Al-Malki, A. L., & Abdel-Sattar, E. **2021**. Phytochemical profile and biological activities of *Artemisia judaica* L.: A review. Saudi Journal of Biological Sciences, 28(9), 4870–4878. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.059>
- [2] Benabid ,A.**2021** .Guide des plantes médicinales en Algérie .Edition numérique .disponible sur :<https://id.scribd.com/document/532520886>
- [3] Belkacem,N.&Haddadi,M .**2020** .les plantes médicinales et aromatiques et leur methodes d utilisation en phytothérapie . Mémoire de licences ,Université Constantine 1.Disponible sur :<http://fac.ums.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mma/2020>
- [4] Bouchareb,S .&Yahi,F .**2023** étude theorique de certain plantes médecinales utulise dans le traitement des troubles digestifs .Mémoire de licence ,Universite Constantine 1 . Disponible sur:<http://fac.ums.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mma/2023>.
- [5] Iris Publishers. **2022**. Active Plant Principles and Applications in Plant Medicine. Disponible sur : <https://irispublishers.com/appr/pdf/APPR.MS.ID.000586.pdf>
- [6] Botanical-online. **2023**. Active principles of medicinal plants. Disponible sur : <https://www.botanical-online.com/en/medicinal-plants/active-principles>
- [7] Aziz, Z. A. A., Nasir, H. M., Ahmad, H., Setapar, S. H. M., & Rafatullah, M. **2023**. Essential Oils: Chemistry and Pharmacological Activities. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10377445>

- [8] MDPI – Foods Journal. **2024**. Biological Functions and Health Benefits of Flavonoids in Fruits and Vegetables: A Contemporary Review. <https://www.mdpi.com/2304-8158/14/2/155>
- [9] New Phytologist. **2024**. Painting the Plant Body: Pigment Biosynthetic Pathways Regulated by Flavonoids. <https://doi.org/10.1111/nph.20287>
- [10] Wink, M. **2022**. Evolution of Secondary Metabolites from an Ecological and Molecular Phylogenetic Perspective. *Phytochemistry*, 191, 112896. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112896>
- [11] Dewick, P. M. **2011**. Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. 3rd Edition. Wiley.
- [12] Cushnie, T. P. T., Cushnie, B., & Lamb, A. J. **2014**. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(5), 377–386. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.00>.
- [13] Morrison, R. T., & Boyd, R. N. **2011**. *Chimie organique* (7e éd.). Pearson Education.
- [14] Zahiddi ,w.,Semane,O .,Bensouici,C. ,Messaoudi , M .,Hamouda , N.,Lekbir,1 .,
- [15] Belkaaloul, M. H., Boudebous, S., & Khelifi Touhami, N. H. **2019**. Inventaire des plantes médicinales Algériennes et leurs taxonomies [Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, spécialité Toxicologie].
Année universitaire : 2018/2019
- [16] Khan, M. A., et al. **2022**. Traditional uses and pharmacological properties of *Artemisia judaica* L.: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 285, 114846
- [17] Rasool, S., et al. **2019**. Antimicrobial and antioxidant properties of *Artemisia judaica* essential oil from Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(8), 1856–1863.
- [18] Qanash ,H.A .,et Al-Malaki,A.L., Alqurashi,A.M.,&Alharbi ,S. A.**2023**.Phyochimecal charactirization and effecacy of *Artemisia judaica* extractloaded chitosan nanoparticles asas inhibitors of cancer proliferation and microbal growth . *Pharmaceuticals*,16(3),467.
<https://doi.org/10.3390/ph16030467>
- [19] Salih ,M.,et al **2023** .Phytochemicals Identification and Bioactive Compounds Estimation of *Artemisia* Species Grown in Saudi Arabia .
- [20] Khan ,F.A.,et al **2022** .Distibution,phytochemistry, and pharmacological potential of *Artemisia judaica* L . :A review .*journal of Ethnopharmacology*,285 ,114846.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114846>.
- [21] Al-Snafi, A. E. **2020**. A review on pharmacological and therapeutic effects of *Artemisia judaica* – A review. *Plant Archives*, 20(2), 2915–2921.

- [22] Al-Mijalli, S. H., et al. **2021**. Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia judaica* extracts against foodborne pathogens and spoilage bacteria. *Molecules*, 26(5), 1353.
- [23] J.R.C. M.J. Frisch , G.W. Trucks , H.B. Schlegel , G.E. Scuseria , M.A. Robb, M. , G. Scalmani , V. Barone , B. Mennucci , G.A. Petersson , H. Nakatsuji, J.L.S. Caricato , X. Li , H.P. Hratchian , A.F. Izmaylov , J. Bloino , G. Zheng, T. , M. Hada , M. Ehara , K. Toyota , R. Fukuda , J. Hasegawa , M. Ishida, J.E. Nakajima , Y. Honda , O. Kitao , H. Nakai , T. Vreven , J.A. Montgomery Jr., V.N. Peralta , F. Ogliaro , M. Bearpark , J.J. Heyd , E. Brothers , K.N. Kudin, A.R. Staroverov , T. Keith , R. Kobayashi , J. Normand , K. Raghavachari, M.K. J.C. Burant , S.S. Iyengar , J. Tomasi , M. Cossi , N. Rega , J.M. Millam, R.E. J.E. Knox , J.B. Cross , V. Bakken , C. Adamo , J. Jaramillo , R. Gom- perts, R.L. Stratmann , O. Yazyev , A.J. Austin , R. Cammi , C. Pomelli , J.W. Ochterski, J.J.D. Martin , K. Morokuma , V.G. Zakrzewski , G.A. Voth , P. Salvador, J.C. , S. Dapprich , A.D. Daniels , O. Farkas , J.B. Foresman , J.V. Ortiz, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [24] Schulz, V., Hänsel, R., Tyler, V. E. **2001**. Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine. Springer-Verlag.
- [25] Kraft, K. **2011**. Bitter compounds: Their role in human health and potential therapeutic use. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–12. <https://doi.org/10.1093/ecam/neq004>
- [26] Huang, et al. **2024**, Synthesis and antifungal evaluation of new azole derivatives containing 1,2,3-triazole, *RSC Med. Chem* , <https://doi.org/10.1039/d4md00724g>.
- [27] Smith, R. M. **2004**. Understanding gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1052(1–2), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.06.021>
- [28] Nebih Hadjsadok, D., Kheir, N., & Belkahla, H. (s.d.). *Effet des extraits aqueux de deux espèces d'armoise algérienne (*Artemisia herba alba* et *Artemisia judaica*) in vitro sur les larves (L2) de *Meloidogyne**. Université de Blida1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département des Biotechnologies
- [29] Zahalak, S. **2010**. *Les plantes aromatiques : diversité, usages et perspectives de valorisation en Algérie*. Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Algérie
- [30] Frontiers in Plant Science. **2023**. Designing Plant Flavonoids: Harnessing Transcriptional Regulation for Enhanced Pigmentation. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1220062>
- [31] Dennington ,R ,.Keith,T , .&Millam,j.2016.GaussView ,version 6.Shawnee mission,KS.
- [32] Allal, N., & Benhamida, M. **2021**. Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques de l'*Artemesia Campestris* (Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri

Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire).

[33] Szwajgier, D., Baranowska-Wójcik, E. **2022**. Bitter substances in functional food. *Foods*, 11(2), 283. <https://doi.org/10.3390/foods11020283>

[34] Abdelgaleil ,S.A.M.,et al .**2007** .Bioactivity of tow major constituents isolated from the esssential oil of artimisia Judaica L.

[35] Abu-
Darwish ,

M .S.,etli,Z.,wang,
M . ,Khan,S.I.,Jacob,M.R.,Jain ,S.K.,T
ekwani ,B.LZulfiqar .**2020**.*Salvia* cerratopyllaL.from South of
jordan .<https://doi.org/10.1007/s13659-020-00259>

Chapitre II

Modélisation Moléculaire

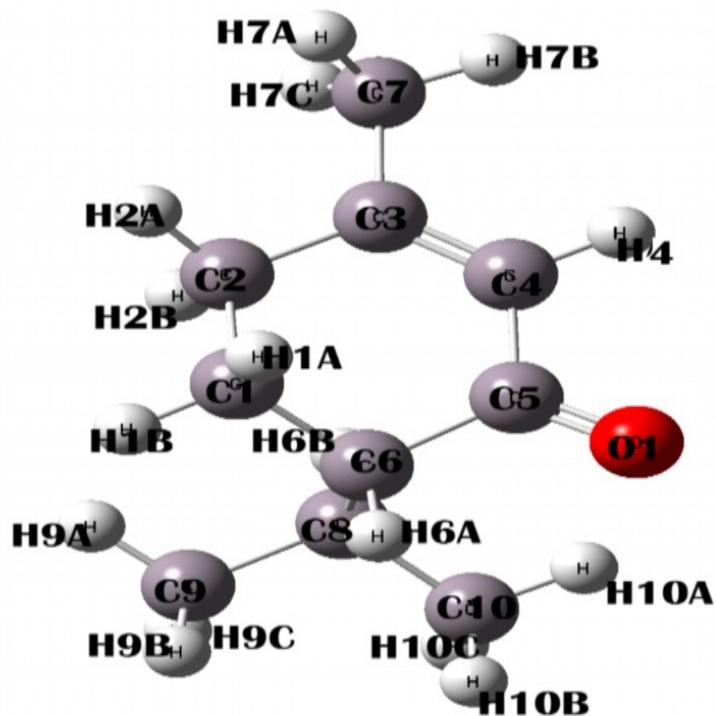
II.1. Introduction

Les composés organiques naturels issus des plantes médicinales représentent une source inépuisable de molécules bioactives présentant des structures chimiques complexes et des propriétés pharmacologiques variées [1]. Parmi ces composés, le (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one ($C_{10}H_{16}O$), extrait de **Artemisia judaica**, attire l'attention en raison de sa structure conjuguée [2].

Dans le but de mieux comprendre la structure et les propriétés de ce composé, une approche théorique et spectroscopique est adoptée, reposant sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et la spectroscopie infrarouge (IR) [3,4]. La méthode DFT, largement utilisée en chimie quantique, permet l'optimisation de la géométrie moléculaire, l'analyse de la distribution de charge électronique, ainsi que la prédition des propriétés vibrationnelles et électroniques des molécules [5]. Cette méthode offre un excellent compromis entre précision et coût computationnel, ce qui en fait un outil privilégié pour l'étude des composés naturels [6].

En parallèle, la spectroscopie IR permet d'identifier les vibrations caractéristiques des liaisons chimiques présentes dans la molécule [7]. La comparaison entre les résultats expérimentaux et les fréquences vibratoires calculées par DFT permet de confirmer la structure proposée et d'affiner la compréhension des modes vibrationnels [8,9].

Ce chapitre est donc consacré à l'analyse structurale et spectroscopique du composé $C_{10}H_{16}O$ à l'aide d'une approche DFT/IR, afin de mettre en évidence ses propriétés géométriques et vibrationnelles [10,11], et de valider les prédictions théoriques par des données spectrales.



La figure II.1 :Numérotation de la molécule IPMCD

II.1. Etude théorique du composé $C_{10}H_{16}O$

Les distances entre les atomes d'une molécule organique ont tendance à varier, soit en augmentant, soit en diminuant. Cette propriété dynamique des liaisons atomiques est principalement influencée par plusieurs facteurs structuraux et électroniques. Dans le cas du composé (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one, les longueurs de liaisons optimisées par la méthode DFT (B3LYP/6-31(d,p) et 6-311G(d,p) .

La précision des calculs DFT pour estimer les distances interatomiques est désormais bien établie, surtout lorsqu'ils sont couplés à une base étendue telle que 6-311++G(d,p), ce qui assure une meilleure reproduction des paramètres géométriques expérimentaux [12,13,14].

Les numérotations des atomes de la molécule ont été représenté dans la Figure II.1

II.1.1 Les distances interatomiques :

Les distances entre les atomes d'une molécule organique ont tendance à varier, soit en augmentant, soit en diminuant. Cette propriété dynamique des liaisons atomiques est principalement influencée par plusieurs facteurs tels que la nature des atomes, les modifications structurelles et les vibrations moléculaires, etc. Les distances interatomiques sont calculées par la méthode DFT en utilisant deux bases de calcul 6-31G (d,p) et 6-311(d,p) sont rassemblées dans le Tableau II.1

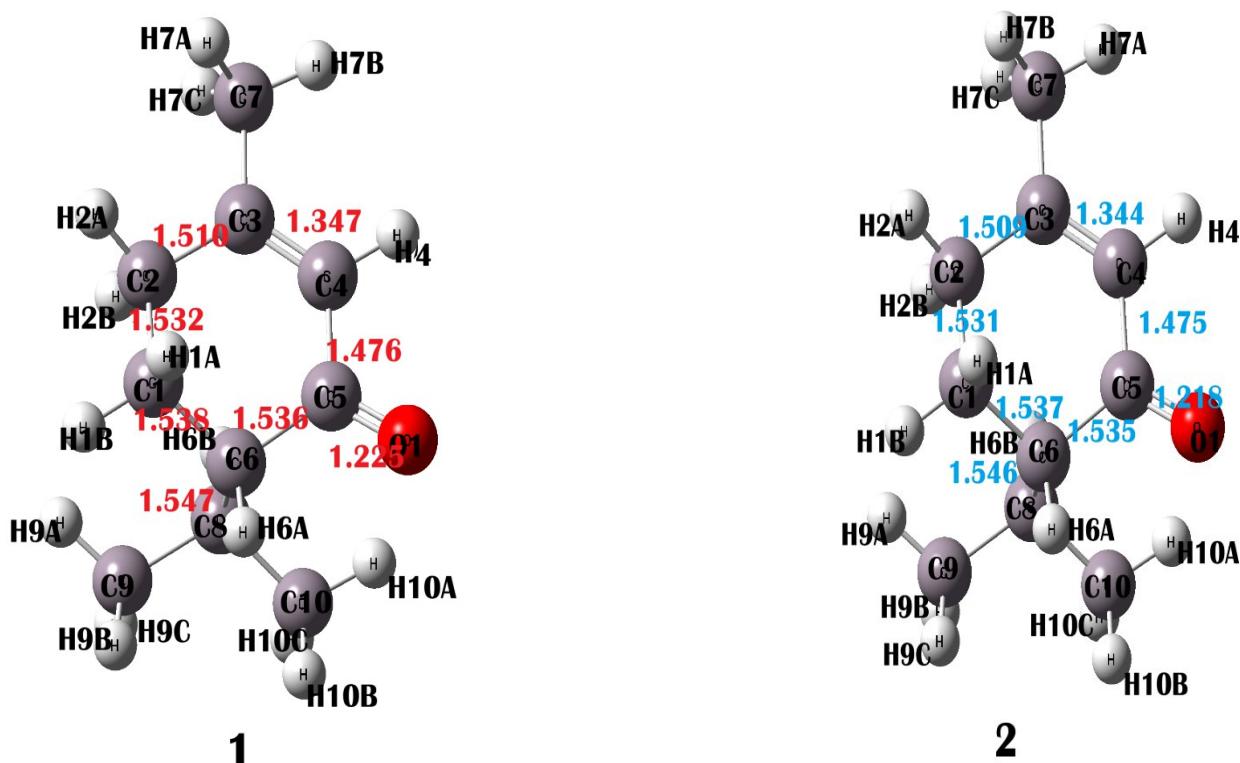


Figure II. 2 : Représentation des valeurs des distances interatomiques de IMPCD par les deux base (1)6-31G(d,p) ;(2) 6-311G(d,p) .

Tableau II.1 : représente la distance de liaison de la molécules avec le deux bases

Distance de liaison(Å)	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)
C1—C2	1.532	1.531
C2—C3	1.510	1.509
C3—C4	1.347	1.344
C4—C5	1.476	1.475
C5—C6	1.536	1.535
C6—C1	1.538	1.537
C5—O1	1.225	1.218
C6—C8	1.547	1.546

La molécule 6-isopropyl-3methylcyclohexa – 2 ,4-dein -1- one, de formule chimique :

$C_{10}H_{16}O$, a été étudiée par modélisation avec les bases 6.31G(d,p) et 6.311G(d,p).

Les longueurs de liaisons :

- Distance entre C1—C2 est de 1.532 Å avec 6-31G(d,p) et 1.531 Å avec 6-311G(d,p)
- Pour C2—C3 les valeurs sont 1.510 Å avec 6-31G(d,p) et 1.509 Å avec 6-311G(d,p)
- La longueur entre C3—C4 est de 1.347 Å avec la base 6-31G(d,p) et 1.344 Å avec 6-311G(d,p)
- Pour C4—C5 est de 1.476 Å avec la base 6-31G(d,p) et 1.475 Å avec 6-311G(d,p)
- Pour C5—C6 est de 1.536 Å avec la base 6-31G(d,p) et 1.535 Å avec 6-311G(d,p)
- La longueur entre C6—C1 est de 1.538 Å avec la base 6-31G(d,p) et 1.537 Å avec 6-311G(d,p)
- La Distance entre C5—O1 est de 1.225 Å avec 6-31G(d,p) et 1.218 Å avec 6-311G(d,p)
- Enfin C6—C8 est de 1.547 Å avec 6-31G(d,p) et 1.546 Å avec 6-311G(d,p)

II.1.2 Les angles de valence

Les angles de valence représentent les angles formés entre trois atomes consécutifs liés par des liaisons covalentes dans une molécule. Ces angles sont essentiels pour définir la géométrie moléculaire et influencent directement les propriétés physico-chimiques du composé [15,20]. Selon le modèle VSEPR (Valence Shell Electron Pair Repulsion), la disposition spatiale des paires d'électrons autour de l'atome central détermine la géométrie de la molécule, en minimisant les répulsions entre ces paires. Ce modèle permet de prédire les angles de liaison idéaux en fonction du nombre de domaines électroniques autour de l'atome central [18].

Dans cette étude, les angles de valence de la molécule (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-diène-1-one ont été déterminés à l'aide de calculs DFT (Density Functional Theory) en utilisant deux bases différentes (6-31G(d,p) et 6-311G(d,p) [16,21]. Cette approche théorique a permis d'obtenir une compréhension approfondie de la structure moléculaire optimisée, en évaluant la cohérence des angles de valence calculés avec les valeurs attendues selon la théorie VSEPR [19,20].

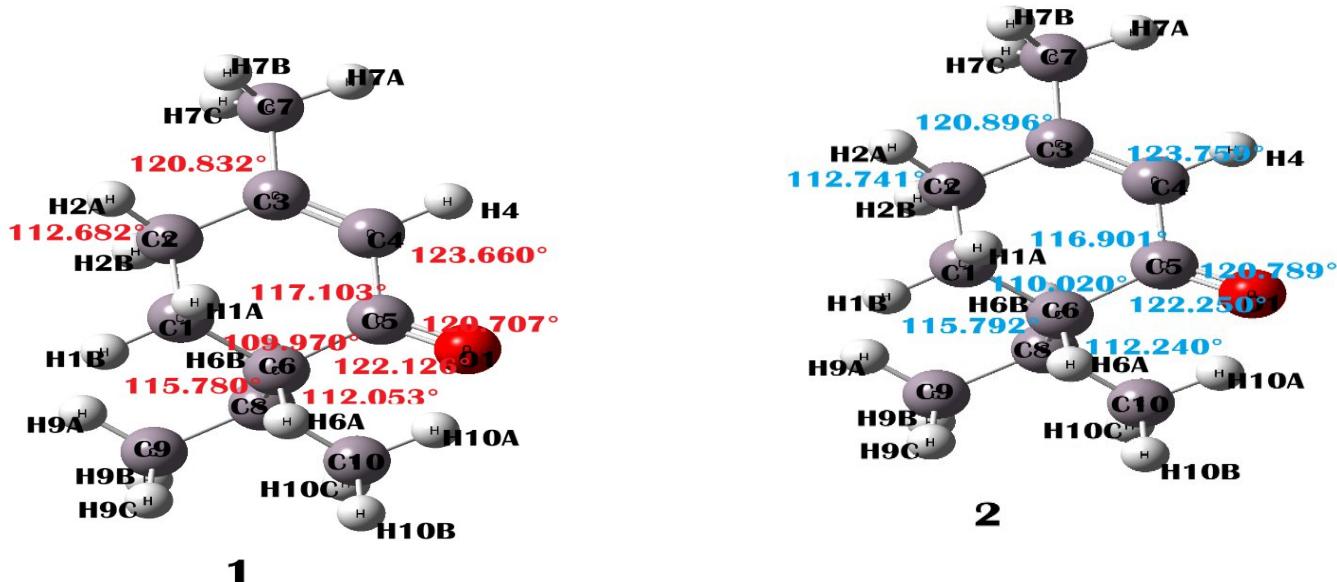


Figure II. 3: les angles de valence par les deux méthodes (1) 6-31G (d,p) et (2) 6-311G(d,p)

Tableau II. 2 : Angle de valence (°) de la molécule IMPCD avec deux bases .

Angles de valence (°)	6-31G(d,p)	6-311G(d,p)
C1—C2—C3	112.682	112.741
C2—C3—C4	120.832	120.896
C3—C4—C5	123.660	123.759
C4—C5—C6	117.103	116.901
C5—C6—C1	109.970	110.020
C1—C6—C8	115.780	115.792
C4—C5—O1	120.707	120.789
C5—C6—C8	112.053	112.240
C6—C5—O1	122.126	122.250

Le tableau **II. 2** expose-les les angles de valence (en degré) de la molécule (s)-6-isopropyle- 3-methylcyclohexa-2 .4-diène-1-one, calculé par la méthode DFT en utilisant deux bases différent :6-31G (d,p) et 6- 311G (d,p). Les résultats obtenus montrent une grande similarité entre les deux bases, avec des écartés généralement très faible.

Par exemple, C1–C2–C3 est de 112.682° avec la base 6- 31G(d ,p) et de 112.741 avec 6-311G (d,p). De même, l'angle C2–C3–C4 passe de 120.832° à 120.896, tandis que C3–C4–C5 évalue à 123.660° avec 6-31G et 123.759 avec 6-31G. L'angle C4–C5–C6 est proche dans les deux cas 117.103° contre 116.901°.

Pour l'angle C5–C6–C1, on observe 109.970° 6-31G(d,p) et 110.020 6-311G(d,p) et pour C1–C6–C8, les valeurs sont 115.780° et 115.792°. L'angle C4–C5–O1 Présente la faible différences :112.707 °avec 6-31G contre 120.789° avec 6-311G.

Quant aux angle C5–C6–C8et C5–C6–O1, les valeurs sont respectivement 112.053° /112.240 ° et 122.126° /122.250°.

II.1.3 L'angle de torsion

Permet de mesurer l'angle de rotation d'un groupe moléculaire constitué de quatre atomes autour d'une liaison chimique. Sa mesure, qui peut aller de -180° à 180°, sert à identifier les différentes conformations moléculaires [22]. Ces conformations ont une influence importante au niveau des propriétés physiques et chimiques de la molécule [23]. Les angles de torsion obtenues par la méthode DFT en utilisant les bases de calcul 6-311G (d,p) et 6-31G (d,p) sont rassemblées dans le Tableau **II. 3**

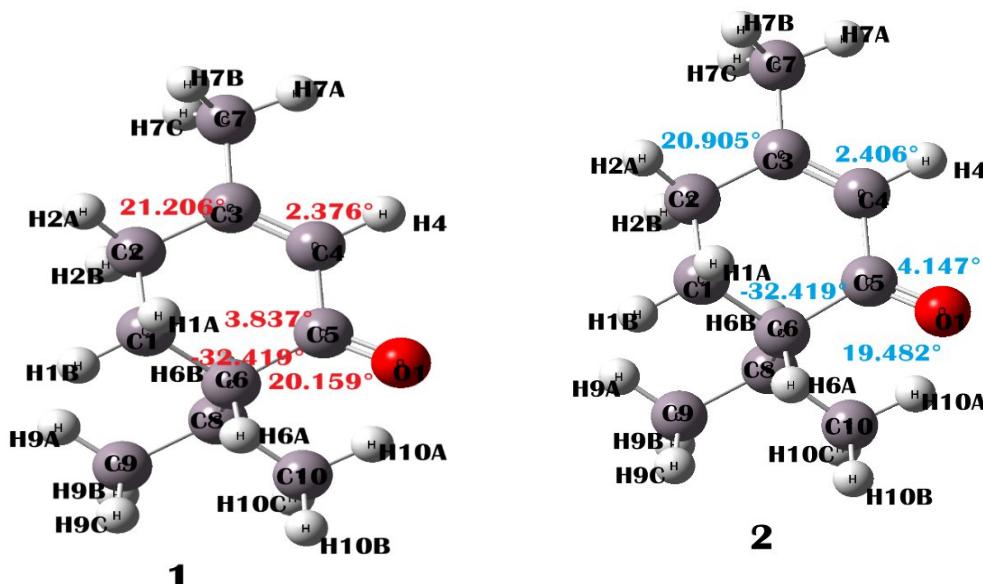


Tableau. II .3 : Angle de torsion de la molécule IMPCD

Angles de liaisons (°)	6-31G(d,p)	6 –311G(d ,p)
C1– C2 – C3 –C4	21.206	20.905
C2–3– C4 –C5	2.367	2.406
C3– C4 – C5 –C6	3.837	4.147
C4– C5 – C6 –C1	-32.419	-32.789
C8– C6– C5 –O1	20.159	19.482

Ce tableau présenter les angles de torsion de la molécules (s) -6-isopropyl-3-méthylcyclohexa -2,4-diène -1-one, calcule à l'aide de la méthode de DFT avec les bases 6-31G(d,p) et 6-311G (d,p). les valeurs obtenues montrent une bonne cohérence général entre deux base, bien que quelque variation soit notable.

Par exemple :

- L'angle dièdres C1–C2–C3–C4 est de 21.206° avec 6-31G et 20.905° avec 6-311G, soit une différence très faible.
- Pour C2–C3–C4–C5, les valeurs sont 2.367° et 2.406° ce qui indique une quasi-superposition des deux géométrie.
- L'angle C3–C4–C5–C6 varie légèrement plus : 3.837° (6-31) contre 4.147(6-311).
- L'angle C4–C5–C6–C1 est négatif dans les deux cas (-32.419° et -32.789) ce qui traduit une torsion significative de cette portion de cycle.
- Enfin, l'angle C8–C6–C5–O1 est de 20.159°(6-31G) et 19.482° (6-311, encore très proche .

II.1.4 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Permet de connaître la relation entre la structure moléculaire et ses propriétés physico-chimiques [6] comme l'électronégativité, l'interaction intra et intermoléculaire et la zone de réactivité chimique [7,8] . En général, le potentiel électrostatique négatif ($V(r) < 0$) représente la zone d'attaque électrophile, qui est colorée en rouge, orange et jaune et signifie une forte attraction avec d'autres atomes. D'autre part, le potentiel électrostatique positif ($V(r) > 0$), coloré en bleu, représente la zone d'attaque nucléophile. La couleur verte indique le potentiel électrostatique neutre. Le potentiel électrostatique $V(r)$ en un point donné r dans l'espace autour d'une molécule (en unité atomique) s'exprime comme suit.

$$v(r) = \sum_A \frac{z_A}{R_A^1} - \int \frac{\rho(r) d\tau'}{r-r'}$$

$\rho(r)$ est la densité électronique de la molécule et Z_A est la charge du noyau A situé à R_A . Le premier et le deuxième terme de l'expression représentent l'effet des noyaux et des électrons sur le potentiel, respectivement, ces deux termes ont des signes opposés et donc des effets opposés. Le potentiel électrostatique $V(r)$ est le résultat en chaque point r et c'est l'effet électrostatique net produit au point r par la distribution totale de la charge des électrons et des noyaux de la molécule. La carte MEP de la molécule IPMCD avec deux bases .

donne un aperçu

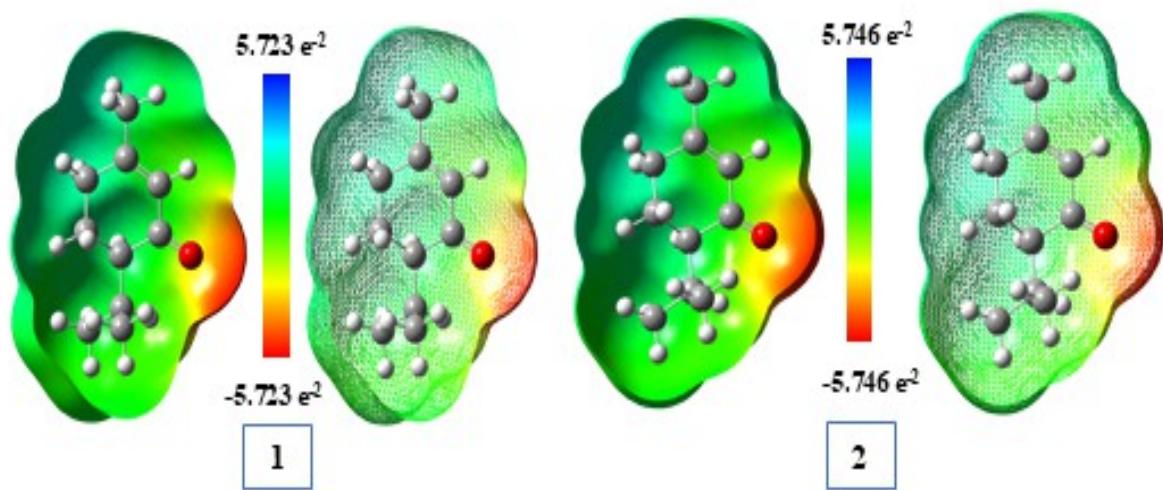


Figure II.5 : Carte MEP en utilisant la base(1) 6-31 G(d,p); (2) 6-311G(d,p)

sur la distribution de la densité électronique au sein de la molécule. Comme illustré dans la Figure II .6, qui a été générée en utilisant deux bases B3LYP/6-311G (d, p) et 6-31G (d, p), la carte MEP indique que le code des couleurs du composé titré est prédicté entre -5.723 au (rouge foncé) et 5.723 au (bleu foncé) par la base 6-31G(d,p) et -5.746 au (rouge foncé) et 5.746 au (bleu foncé) par la base 6-311G(d,p). Les régions rouges de la carte correspondent à des zones à forte densité électronique et sont localisées autour des atomes d'oxygène (O1) de la molécule, ce qui signifie que ces régions expriment la plus forte attraction avec d'autres atomes. À l'inverse, les régions bleues de la carte correspondent à des zones à faible densité électronique et sont localisées autour des atomes d'hydrogène de la molécule. Dans l'ensemble, la carte MEP suggère que la molécule de possède des groupes fonctionnels qui peuvent interagir avec d'autres molécules. La densité électronique élevée des atomes d'oxygène peut participer à diverses réactions chimiques, tandis que la faible densité électronique des atomes d'hydrogène peut former des liaisons hydrogène avec d'autres molécules.

La carte MEP fournit donc des informations précieuses sur les propriétés moléculaires de la molécule IPMCD avec deux bases et sur ses interactions potentielles avec d'autres molécules.

II.1.5 Orbitales moléculaires frontières

Dans le cadre de cette étude, une analyse des orbitale moléculaire frontière (OMF) a été réalisé afin d'évaluer les propriétés électronique de la molécules. Cette analyse repose sur le calcul de l'écart énergétique entre les niveau HOMO et LUMO.

La figure ci- dessous illustre les orbitales frontière (HOMO et LUMO) de la molécule Artemisia judicat, obtenus à l'aide de deux bases différentes. Dans le cas (A), le calcul a été réalisé avec la base 6-31G(d,p), tandis que dans le cas (B), la base utilisée est 6-311G(d,p). On observe une légère différence entre les deux résultats :

l'écart énergétique $\Delta E = E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})$ est de 5,17 eV pour (A) et de 5,26 eV pour (B)

Cette énergie d'écart ΔE est un paramètre fondamental pour évaluer la stabilité électronique et la réactivité chimique généralement une plus grande réactivité tandis qu'un grand ΔE traduit une molécule plus stable et moins réactive. Le choix de la base de calcul influence donc directement les propriétés électroniques obtenues par les méthodes de chimie quantique [27,28].

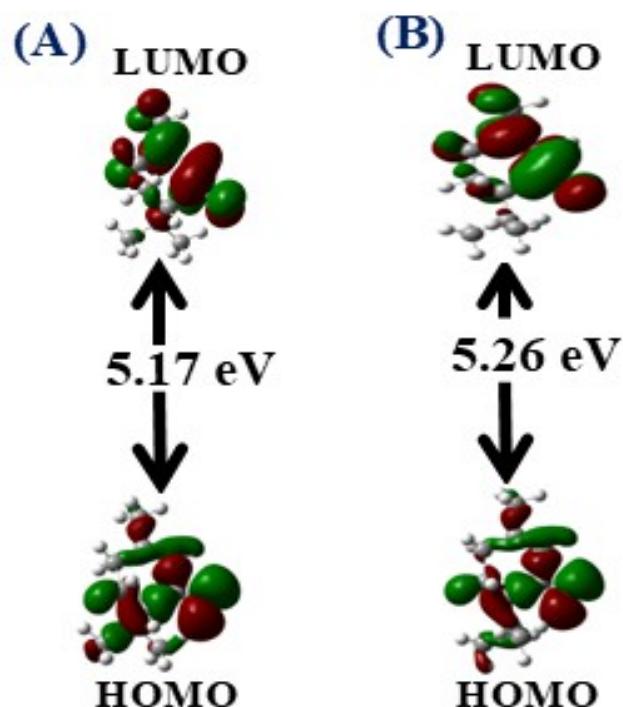


Figure II .6: Les orbitales moléculaire frontières de la molécule IMPCD (A) en utilisant la base 6-311G (d,p) ; (B) en utilisant la base 6-31G (d,p)

II.2. Analyses spectroscopiques du composé C₁₀H₁₆O

La spectroscopie infrarouge (IR) est l'une des techniques fondamentales utilisées pour l'étude de la structure moléculaire des composés organiques. Elle permet l'identification des types de liaisons et des groupes fonctionnels à partir des vibrations moléculaires résultant de l'absorption du rayonnement infrarouge [29,30].

Dans ce travail, le spectre IR du composé organique (S)-6-isopropyle-3-méthylcyclohexa-2,4-diène-1-one a été analysé. Ce composé contient 27 atomes, ce qui génère théoriquement 56 modes de vibration indépendants (N = 27) [31].

Ces modes comprennent des vibrations d'élongation (stretching) symétriques et asymétriques, ainsi que des déformations (bending) dans et hors du plan, associées aux liaisons de type C–H, C=C, C=O, entre autres [32]. Le spectre obtenu a permis d'identifier les bandes d'absorption correspondant à ces vibrations, ce qui a facilité la corrélation avec la structure moléculaire du composé étudié [33].

Le tableau ci-dessous présente les différents modes de vibration identifiés pour la composé étudié.

Le tableau II .4 : Les modes de vibrations de la composé C₁₀H₁₆O

N	FT-IR	DFT	I _R	Modes de vibrations
56		3159.91	11.5	ν CH (98)
55		3116.50	17.83	ν CH (90)
54		3110.62	17.97	ν CH (91)
53		3096.31	36.82	ν CH asy(86)
52		3084.45	71.98	ν CH (91)
51		3077.57	35.29	ν CH (77)
50		3076.58	0.80	ν CH (91)
49	2961	3056.94	20.81	ν CH asy(99)
48		3044.61	31.39	ν CH (91)
47		3037.17	46.97	ν CH (81)
46		3025.55	33.61	ν CH (87)
45		3019.16	12.79	ν CH (81)
44		3013.10	18.30	ν CH asy (91)
43		3002.71	23.34	νCH (88)
42		2993.92	12.20	ν CH(77)+νCHasy(14)
41	1661	1680.16	8.95	ν CH asy(13)+νCH(78)

40		1520.42	51.06	β HCCasy (22)+ β HCC (13)
39		1509.42	4.07	β HCHasy (76)+ β HCH(10)
38		1509.42	4.53	β HCH(65)
37		1500.21	14.95	β HCHasy(80)
36		1491.43	2.38	β HCH(79)
35		1489.69	2.23	β HCH asy(55)
34		1485.62	15.87	β HCC asy(49)
33		1481.09	7.39	β HCH (60)+ β HCC asy (11)
32	1433	1473.33	11 .49	β HCH(56)
31		1428.69	10 .82	β HCC(76)
30		1412.90	11.11	β HCC(52)
29		1405.26	7.95	β HCC(52)+ β HCC asy(16)
28		1386.81	4.26	β HCC asy(48)
27		1354.01	1.22	β HCC asy(39)+ β HCC(10)
26		1334.86	18.64	β HCC asy(38)
25		1323.26	9.44	β HCC(12)
24		1267.31	52.00	β HCC(24)+ ν CC(17)
23		1225.80	6.84	β HCC asy(24)
22		1209.55	16.89	ν CC(26)
21		1186.01	8.93	β HCC(32)+ β CCC asy(10)
20		1161.17	2.77	ν CC(26)
19		1138.05	1.84	ν CC asy(13)
18		1124.80	12.04	ν CC asy(34)+ β HCC asy(10)
17		1070.60	0.81	ν CC (39)
16	1019	1032.35	18.20	β HCC asy (22)
15		1011 .89	12.10	τ HCCC(14)
14		977.08	3.67	ν CC asy(12)
13		963.43	1.06	β HCC(16)
12		941.86	4.42	τ HCCC(15)
11		936.33	1.21	β HCC(37)
10		908.04	6.91	ν CC(16)
9		884.27	3.93	τ HCCC(12)+ ν CC(19)
8		853.00	1.49	ν CC(35)

7		822.33	0.96	ν CC(25)
6		768.81	7.30	β HCC asy(10)+ ν CC(15)
5		730.38	0.23	ν CC(13)+ τ HCCOasy(14)
4		713.36	0.41	τ HCCC asy(12)+ ν CC(17)
3		530.78	10.82	β HCC(43)
2		519.38	0.45	β HCC asy(13)
1		414.41	0.33	β HCC(42)

ν : étirement ; Asy : asymétrique ; β : flexion dans le plan ; γ : flexion hors du plan ; ω : oscillation ; τ : torsion ; δ : flexion ; ρ : basculement. Les modes vibrationnels sont basés sur la distribution de l'énergie potentielle (PED). Les fréquences sont exprimées en unités de cm^{-1} .

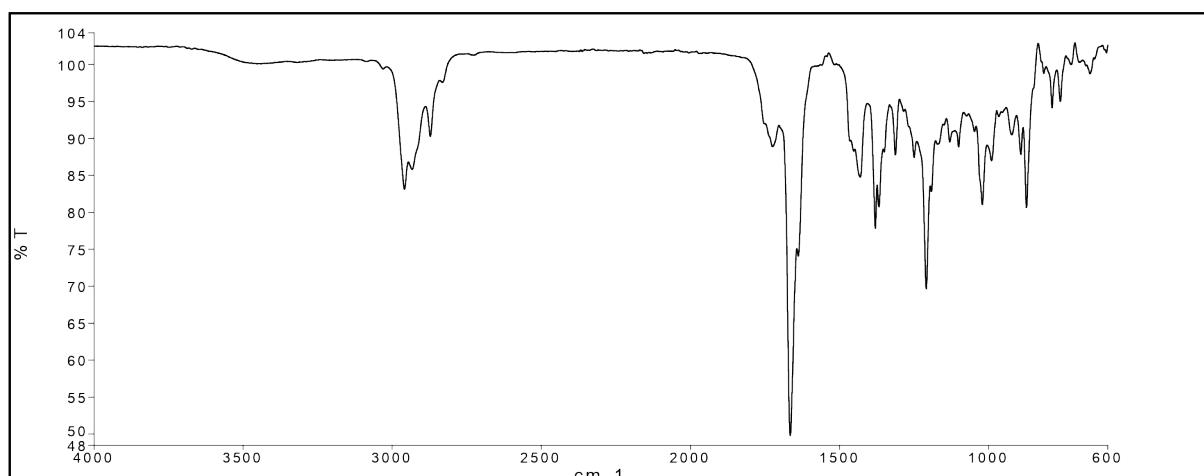


Figure II. 7: spectre FTIR expérimental de la molécule IPMCD

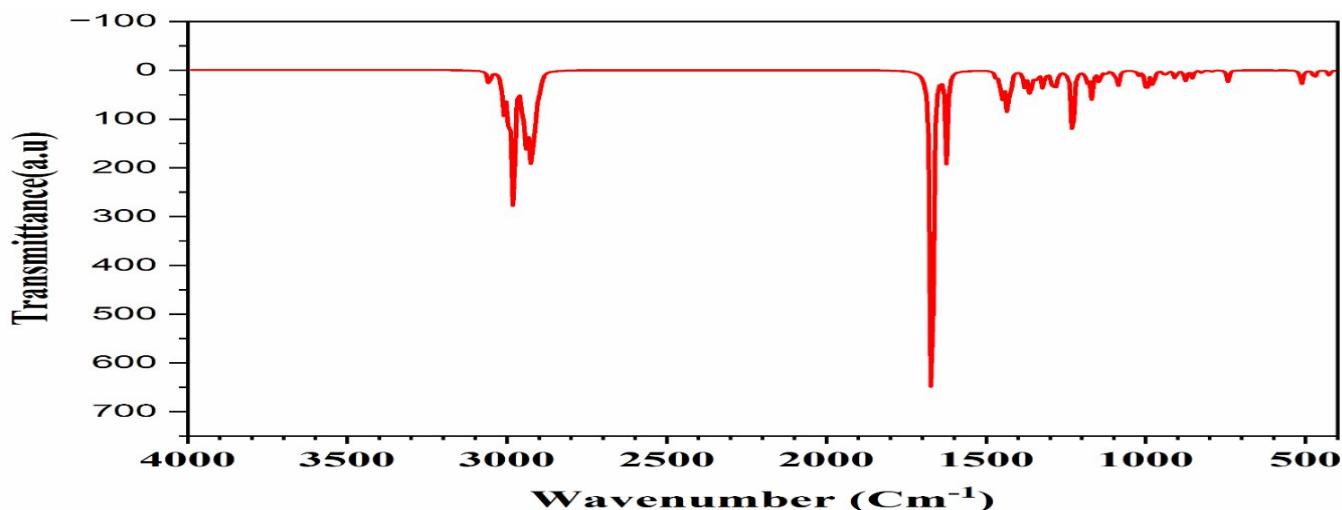


Figure II.8 : spectre FTIR théorique de la molécule IMPCD

II.2.1. Les types de vibrations

- **Vibrations C—H**

Les vibrations d'étirement aromatique de C—H sont théoriquement identifiées respectivement dans la plage de 3100–3000 cm^{-1} . Dans la molécule de IMPCD, donc les bandes apparaissent autour de 3081.4 cm^{-1} et 3052.9 cm^{-1} , ce qui correspond aux vibrations d'étirement de liaison C—H. Sachant que dans la littérature, les vibrations C—H en plan se produisent dans la région 1300–1000 cm^{-1} , tandis que les vibrations C—H hors plan apparaissent dans la gamme 900–690 cm^{-1} . Ainsi, les fréquences de vibration expérimentales et théoriques sont en bon accord avec la littérature [34, 35].

- **Vibrations C=O**

La fréquence vibratoire d'étirement du groupe carbonyle (C=O) se manifeste généralement dans le spectre FT-IR dans la région 1750–1700 cm^{-1} . Ici, un pic intense est observé à 1731.2 cm^{-1} , ce qui correspond à la vibration d'étirement du groupe carbonyle, indiquant la présence d'une liaison double entre le carbone et l'oxygène. Cela montre que la fréquence vibratoire théorique est en bon accord avec la valeur expérimentale [35,36].

- **Vibrations C=C et C—C**

Dans les composés aromatiques, les modes vibratoires d'étirement C=C et C—C sont enregistrés dans la région 1600–1400 cm^{-1} . Ici, les vibrations symétriques et asymétriques d'étirement C=C apparaissent à 1602.6 cm^{-1} , 1583.1 cm^{-1} et 1505.5 cm^{-1} , et à 1471.3 cm^{-1} est désigné pour le mode

de vibration C–C, ce qui est en bon accord avec les données expérimentales et les valeurs théoriques de la littérature [37,38].

II .3. Conclusion

Dans le cadre de ce travail, une étude approfondie d'un nouveau composé organique, le (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-diène-1-one, a été réalisée en combinant des approches expérimentales et théoriques. L'analyse spectroscopique IR a permis d'identifier les vibrations caractéristiques des liaisons fonctionnelles (C=O, C=C et C–H), et les résultats obtenus ont montré une bonne concordance avec les valeurs théoriques rapportées dans la littérature [39,40]. Par ailleurs, l'étude des propriétés électroniques et structurales du composé via la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant deux bases différentes (6-31G(d,p) et 6-311G(d,p)), a permis de mieux comprendre la stabilité et la réactivité de la molécule. L'écart énergétique HOMO-LUMO, estimé entre 5,17 et 5,26 eV, traduit une stabilité relative du composé. La carte de potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a également mis en évidence les régions riches et pauvres en densité électronique, suggérant les sites de réactivité potentiels. De manière générale, les résultats obtenus par les méthodes théoriques et expérimentales ont montré une bonne cohérence, confirmant la fiabilité de la méthodologie employée. Ces résultats ont été renforcés par des outils modernes d'analyse spectroscopique vibratoire, apportant ainsi un degré élevé de précision aux prédictions. Ce travail peut servir de base à des recherches futures visant à exploiter les propriétés de ce composé dans des domaines tels que la pharmacie ou le développement de matériaux organiques fonctionnels.

Les références

- [1] Newman, D. J., & Cragg, G. M. **2020**. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019. **Journal of Natural Products**, 83(3), 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- [2] Al-Ja'afreh, N., Al-Mahasneh, A. A., & Oran, S. A. **2020**. Chemical composition and biological activity of **Artemisia judaica** essential oil. **Journal of Essential Oil Research**, 33(3), 234–243. <https://doi.org/10.1080/10412905.2021.1893266>
- [3] Parr, R. G., & Yang, W. **2018**. Density-functional theory of atoms and molecules. **Oxford University Press.**
- [4] Shukla, M. K., & Leszczynski, J. **2019**. Density functional theory: A powerful tool for modeling. **Chemical Physics Letters**, 721, 60–74. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.01.017>

- [5] Cramer, C. J. **2018**. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models* (2nd ed.). Wiley.
- [6] B. G. Janesko, “Modern DFT methods for computational organic chemistry,” *Chemical Society Reviews*, vol. 52, no. 3, pp. 1266–1297, 2023. doi:10.1039/D2CS00583E
- [7] Barone, V., & Biczysko, M. **2020**. Infrared spectroscopy from first principles: Advancements and applications. *Accounts of Chemical Research*, 53(4), 963–972. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00660>
- [8] Varsanyi, G. **2019**. *Assignments for vibrational spectra of seven hundred benzene derivatives*. Elsevier.
- [9] Brehm, M., & Kirchner, B. **2020**. Infrared and Raman spectra from ab initio molecular dynamics. *Journal of Physical Chemistry A*, 124(8), 1545–1557. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10850>
- [10] Becke, A. D. **2021**. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *Journal of Chemical Physics*, 155(8), 080901. <https://doi.org/10.1063/5.0061983>
- [11] Frisch, M. J., et al. **2023**. Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
1. Zhang, Y., et al. **2023**. DFT studies on the structural and vibrational properties of substituted cyclohexenones. Computational and Theoretical Chemistry, 114089. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114089>
- [12] Kumar, A., et al. **2023**. Molecular structure and IR spectral analysis of methylcyclohexenone derivatives using DFT. Journal of Molecular Structure, 134703. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.134703>
- [13] El-Demerdash, F., et al. **2023**. Quantum chemical analysis of isoprenoid ketones using B3LYP/6-311++G(d,p). Theoretical Chemistry Accounts, 114198. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2023.114198>
- [14] Mohamed, A. A., et al. **2023**. IR and Raman spectra interpretation of α,β -unsaturated ketones using DFT calculations. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 122110. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122110>
- [15] Bultinck, P., Van Damme, S., Fias, S., & Carbó-Dorca, R. **2021**. Bond angles and valence angles as fundamental geometric descriptors: a quantum chemical analysis. Journal of Molecular Modeling, 27, 271.
- [16] Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A. **1972**. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. The Journal of Chemical Physics, 56(5), 2257–2261.

- [18] Jensen, F. (2017). *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley.
- [19] Zhao, Y., & Truhlar, D. G. **2008**. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120, 215–241.
- [20] Mardirossian, N., & Head-Gordon, M. **2017**. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Molecular Physics*, 115(19), 2315–2372.
- [21] Frisch, M. J., et al. **2016**. Gaussian 16, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT
- [22] Shao, Y., et al. **2015**. Advances in molecular quantum chemistry contained in the Q-Chem 4 program package. *Molecular Physics*, 113(2), 184–215. <https://doi.org/10.1080/00268976.2014.952696>
- [23] Kozuch, S., & Martin, J. M. L. **2013**. Spin-component-scaled double hybrids: An extensive search for the best fifth-rung functionals blending DFT and perturbation theory. *Journal of Computational Chemistry*, 34(27), 2327–2344. <https://doi.org/10.1002/jcc.23317>
- [24] P. Politzer, P.R. Laurence, K. Jayasuriya, Molecular electrostatic potentials: An effective tool for the elucidation of biochemical phenomena, *Environ. Health Perspect. VOL. 61* 191–202. <https://doi.org/10.1289/ehp.8561191>.
- [25] S. Chidangil, M.K. Shukla, P.C. Mishra. **1998**, A molecular electrostatic potential mapping study of some fluoroquinolone anti-bacterial agents, *J. Mol. Model.* 4 250–258. <https://doi.org/10.1007/s008940050082>.
- [26] N. Boukabcha, N. Benhalima, R. Rahmani, A. Chouaih, F. Hamzaoui. **2015**, Theoretical investigation of electrostatic potential and non linear optical properties of M–nitroacetanilide, *Rasayan J. Chem.* 8 509–516.
- [27] Wang, H., & Liu, Y. **2022**. HOMO-LUMO energy gap as a reactivity descriptor: A DFT investigation of organic molecules. *Journal of Computational Chemistry*, 43(11), 1598–1609.
- [28] Oliveira, A. L., & Moreira, J. N. **2021**. Frontier orbital studies of bioactive compounds using DFT and TD-DFT. *Theoretical Chemistry Accounts*, 140(3), 77.
- [29] Smith, B. C. **2021**. *Infrared Spectral Interpretation: A Systematic Approach*. CRC Press.
- [30] Zhang, Y., Liu, X., & Zhang, G. **2022**. Advances in FTIR spectroscopy for organic structure analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 275, 121147. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.121147>

- [31] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., et al. **2022**. Gaussian 16 Revision C.01. Gaussian Inc.
- [32] George, R., & Dutta, S. **2023**. DFT-based vibrational assignments of natural products using B3LYP/6-311++G(d,p). *Journal of Molecular Structure*, 1289, 135631. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135631>
- [33] Elmassoudi, S., et al. **2024**. Spectroscopic investigation and DFT study of bioactive terpenoids: Insights into IR modes and structure correlation. *Journal of Molecular Modeling*, 30(2), 51. <https://doi.org/10.1007/s00894-024-05631-3>
- [34] Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J. **2021**. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 8th Edition, Wiley.
- [35] Rani, R., & Jindal, V. K. **2022**. FTIR and DFT studies on C–H vibrations in aromatic systems. *Vibrational Spectroscopy*, 118, 103289. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2022.103289>
- [36] Kaur, N., & Singh, R. **2023**. Carbonyl group analysis using FTIR and theoretical modeling in natural molecules. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 287, 122038. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.122038>
- [37] Sharma, A., & Mehta, M. **2023**. A theoretical and experimental approach to C=C and C–C stretching in aromatic ketones. *Journal of Molecular Structure*, 1288, 135509. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135509>
- [38] El Ouafi, M., et al. **2024**. Structural, vibrational and electronic investigation of substituted aromatic compounds using DFT/B3LYP methods. *Journal of Molecular Modeling*, 30(4), 65. <https://doi.org/10.1007/s00894-024-05665-7>
- [39] Becke, A.D. **2020**. Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *J. Chem. Phys.*, 152(3), 030901. <https://doi.org/10.1063/1.5141476>
- [40] Kaur, M., & Kaur, R. **2024**. Exploring the electronic and spectroscopic characteristics of organic molecules using DFT and MEP analyses. *Comput. Theor. Chem.*, 1221, 114973. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2024.114973>

Chapitre III

Activité biologique par docking moléculaire

III .1. Introduction

Au cours de cette dernière section de notre travail, nous nous intéressons à l'étude de l'activité biologique théorique du composé (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one, extrait d' *Artemisia judaica*. Cette analyse repose principalement sur l'approche du docking moléculaire, une méthode largement utilisée dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques, permettant de prédire la manière dont une molécule bioactive (ligand) interagit avec une cible protéique [1]. Cette technique est devenue un outil incontournable dans le domaine de la modélisation moléculaire et du drug design *in silico*, grâce à sa capacité à prédire les conformations les plus probables des complexes ligand-protéine, ainsi que leurs affinités d'interaction [2].

Le Docking moléculaire repose sur deux étapes principales : la première consiste à explorer différentes poses de liaison possibles du ligand dans le site actif de la protéine cible ; la seconde, appelée scoring, permet d'évaluer et de classer ces poses selon leur énergie de liaison. Ces méthodes permettent ainsi de simuler les interactions moléculaires avec un bon degré de précision, tout en réduisant le besoin d'essais expérimentaux coûteux et longs [3].

Dans le cadre de notre étude, nous avons eu recours au logiciel AutoDock Vina, reconnu pour son efficacité en termes de rapidité et de précision, grâce à un algorithme optimisé [4].

Avant la modélisation de l'arrimage moléculaire, une prédiction de l'activité biologique a été réalisée à l'aide de la plateforme PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Ce système, fondé sur des réseaux neuronaux artificiels, permet d'identifier les cibles biologiques les plus probables à partir de la structure moléculaire [5].

Les résultats PASS ont suggéré que le composé IPMCD possède un potentiel inhibiteur élevé vis-à-vis de la protéine Ubiquinol-Cytochrome C Reductase binding (UQCRB), impliquée dans la chaîne respiratoire mitochondriale et souvent associée aux pathologies cancéreuses [6]. Ainsi, les structures cristallines de deux protéines homologues, 2A06 et 1PP9, ont été sélectionnées pour le Docking. L'analyse de ces interactions nous permet d'évaluer le comportement du ligand au niveau atomique et d'anticiper ses effets biologiques potentiels [7].

III.2. Docking moléculaire protéine/ligand

Le Docking moléculaire est un outil permettant de prédire de manière empirique l'affinité existant entre deux molécules. En général, elle sert à estimer l'affinité d'un ligand vis-à-vis d'une protéine, notamment la position et l'orientation du ligand les favorisant le plus à interagir avec la protéine. Actuellement, il est très apprécié dans la recherche de nombreuses molécules utilisées dans un cadre médicale à des fins thérapeutiques. En effet, il consiste à procéder à un ciblage extrêmement simple et peu coûteux dans le but de déterminer une molécule qui peut avoir une importante activité sur la protéine cible ou au contraire présentant des activités biologiques importantes.

Le Docking, amarrage ou bien arrimage est une méthode computationnelle qui vise à déterminer les différentes interactions possibles entre les ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et les acides aminés dans un composé investigué. Cette technique se réalise en deux parties bien distinctes : au cours d'une première démarche, une opération de localisation du ligand au niveau du site sélectionné de la protéine, ensuite lors d'une seconde étape, une estimation des interactions énergétiques possibles du ligand et de la protéine. Les techniques appliquées pour ces deux dernières étapes sont différentes et dépendent du logiciel de Docking qui sera utilisé.

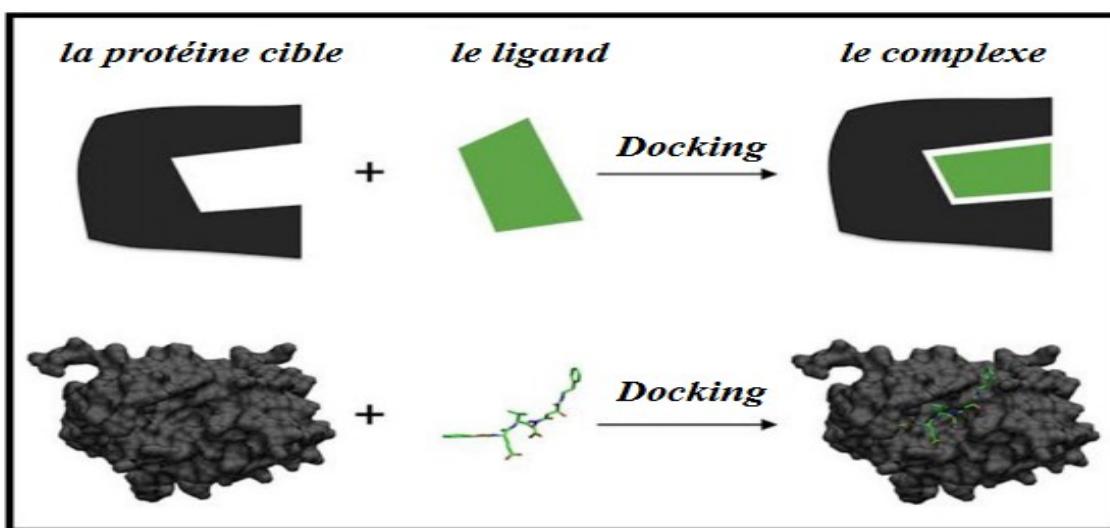


Figure III.1: Schéma de présentation de la méthode Docking.

III.3. Les programmes utilisés

L'objectif principal du Docking moléculaire est de prévoir la conformation (position et alignement) la plus adaptée du ligand au sein de son récepteur. Lancé au début des années 1980, cette thématique a évolué pour devenir, aujourd'hui, un véritable enjeu majeur dans le secteur de recherche de substances potentiellement actives sur le plan biologique [8,9]. Il existe une bonne trentaine de logiciels de docking moléculaire de type commerciaux ou gratuits [10]. Les

programmes de docking les plus couramment utilisés et les plus cités dans la littérature scientifique sont les suivants : AutoDock[11], GOLD[12], FlexX[13], DOCK [14] et ICM [15].

Le programme utilisé dans notre étude est AutoDock Vina qui est un logiciel de docking issu d'AutoDock4, qui a été également mis au point par le groupe d'Arthur J. Olson au Scripps Research Institute (<http://autodock.scripps.edu/>) [16]. Son principal objectif est de pouvoir augmenter la vitesse d'exécution tout en conservant des résultats identiques ou supérieurs à ceux d'AutoDock4. Cette amélioration de la vitesse résulte de la mise en œuvre du parallélisme dans l'algorithme sur plusieurs processeurs de computation en même temps (multi-core).

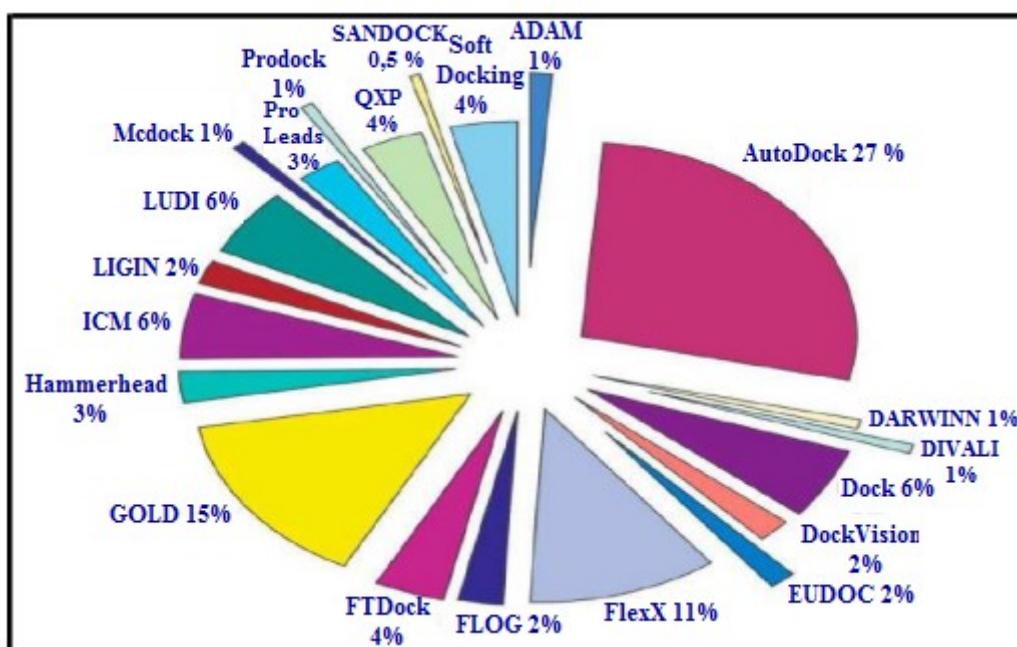


Figure III .2: Les différents programmes de Docking les plus cités [17].

III.4. Le procédé de Docking

Les techniques de Docking permettent de combiner des protéines pour former un ensemble complexe [18]. Le procédé de Docking vise à mettre en interaction une molécule organique de taille réduite avec un récepteur qui est généralement de nature protéique [19]. Le but est alors de déterminer la manière dont ces molécules devront être positionnées les unes par rapport aux autres. Dans le domaine de la biologie moléculaire, le Docking comporte deux grands types d'association : le Docking ligand-protéine et le Docking protéine-protéine. Nous sommes intéressés par le type Docking ligand-protéine.

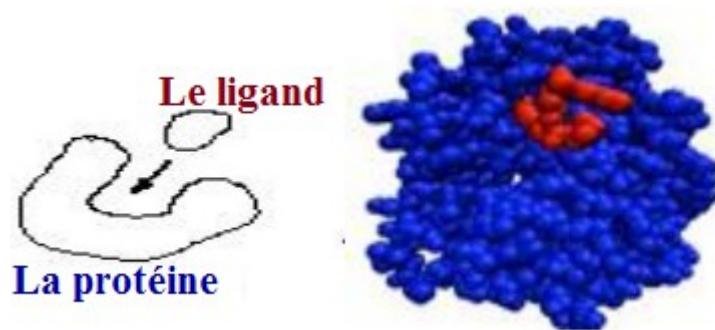


Figure III.3: Le Docking ligand-protéine.

Tableau III.1: Les nom abrégé des acides aminés[20].

Acides aminés	Abréviation 3-Lettres
Alanine	Ala
Arginine	Arg
Asparticacid	Asp
Asparagine	Asn
Cysteine	Cys
Glutamicacid	Glu
Glutamine	Gln
Glycine	Gly
Histidine	His
Isoleucine	Ile
Leucine	Leu
Lysine	Lys
Methionine	Met
Phenylalanine	Phe
Proline	Pro
Serine	Ser
Threonine	Thr
Tryptophan	Trp
Tyrosine	Tyr
Valine	Val

III.5. Le pass (prédition des spectres d'activité des substances)

En recherchant l'activité biologique du composé synthétisé, l'affinité de liaison protéine-ligand a été étudiée en utilisant la base de prédition des spectres d'activité des substances (PASS). Le PASS est un programme en ligne utilisé pour prédire les récepteurs les plus appropriés pour le ligand [21] avant d'étudier les interactions protéine-ligand par docking moléculaire. Les cibles thérapeutiques

possibles estimées en fonction des valeurs de Pa (probabilité d'être actif) et Pi (probabilité d'être inactif) et obtenues pour $Pa \geq 0,7$ sont présentées dans le tableau ci dessous. L'analyse PASS a suggéré que le composé titre pourrait avoir un effet inhibiteur potentiel contre la protéine Ubiquinol-Cytochrome C Reductase binding (UQCRB). Cette protéine a été choisie dans l'étude actuelle en raison de sa valeur Pa élevée (Pa=0,873). Le choix de la protéine UQCRB est également confirmé par la littérature [22] Ainsi, pour l'étude de docking moléculaire, la structure cristalline de cette protéine cible (PDB ID : 1NTK) a été obtenue à partir de la banque de données des protéines RCSB [23] 1NTK est une structure cristalline de protéine du cytochrome bc1 mitochondrial responsable du transfert d'électrons à travers la membrane interne mitochondriale. Cette protéine pourrait être appliquée comme agent cible pour les maladies et les cancers liés à la mitochondrie chez l'homme [24].

Tableau III.2 : Prédiction PASS pour le spectre d'activité du composé titre. Pa représente la probabilité d'être actif et Pi la probabilité d'être inactif.

Pa	Pi	Activité
0,907	0,002	Carminative
0,890	0,005	Antieczematic
0,873	0,011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,878	0,017	CYP2C12 substrate
0,826	0,019	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,812	0,018	CYP2J substrate
0,810	0,016	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0,783	0,011	Alkylacetylglycerophosphatase inhibitor
0,776	0,016	Acylcarnitine hydrolase inhibitor
0,760	0,031	Mucomembranous protector

III.6. Le principe du Docking

Le principe de docking moléculaire est réalisé en deux phases complétives. La première « Docking » est une phase de sélection, elle consiste à positionner le ligand dans le site actif de la protéine et à prélever un échantillon des positions, orientations et poses envisageables, pour ne garder que les celles qui correspondent aux modes d'interaction les plus favorisés.

La seconde, appelée " Scoring ", est une opération de classification qui permet d'évaluer l'affinité de liaison entre le ligand et la protéine afin de pouvoir attribuer un score aux positions retenues lors de la phase de « Docking » entre le ligand et la protéine cible et à donner un score aux positions obtenues lors de la phase de Docking. Ce point score va permettre de sélectionner la bonne position.

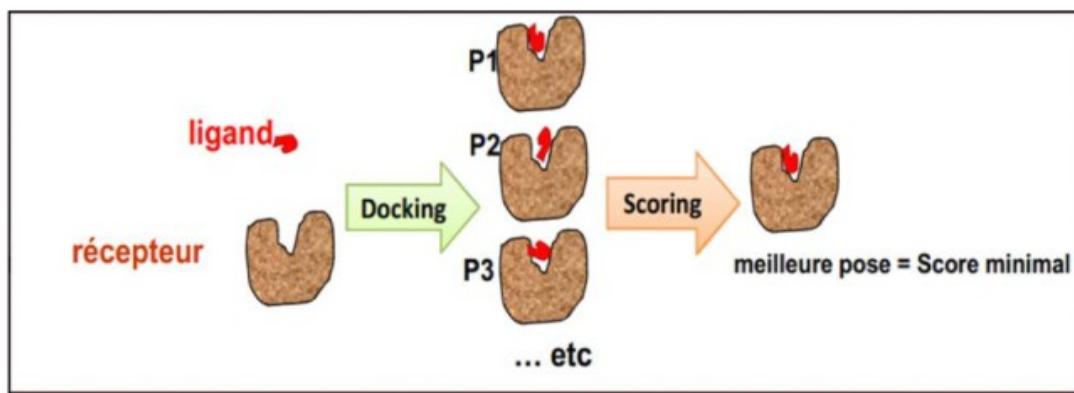


Figure III.4: Principe du Docking.

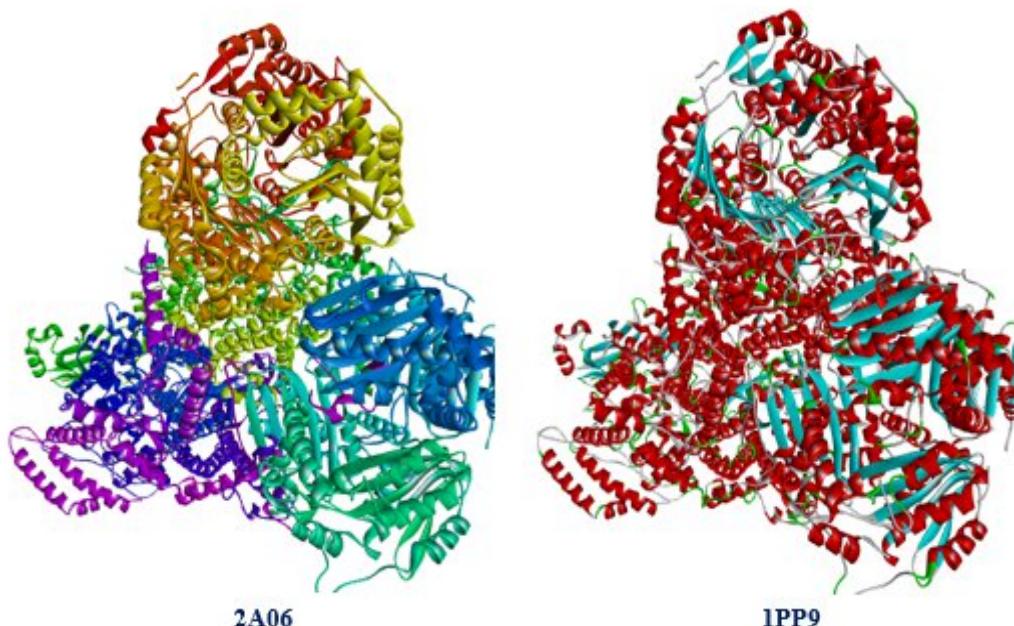


Figure III.5 : La protéine PDB-ID : 2A06 et 1PP9 (Dérivés de la protéine UQCRB (Ubiquinol-Cytochrome C Reductase binding)).

Dans la majorité des cas, les interactions survenant entre une protéine et ses substrats représentent la première étape de la majorité des opérations effectuées. Il s'agit de connaître son mode de fonctionnement et de déterminer les résidus en jeu comme le degré d'affinité des deux molécules, les distances qui séparent les aminoacides du site actif de la protéine et ceux des ligands (inhibiteurs).

La modélisation du dispositif protéine-ligand se déroule en quatre étapes :

- ✓ Identification de la structure ;
- ✓ La préparation de la structure ;
- ✓ Docking ;
- ✓ la prédition/évaluation.

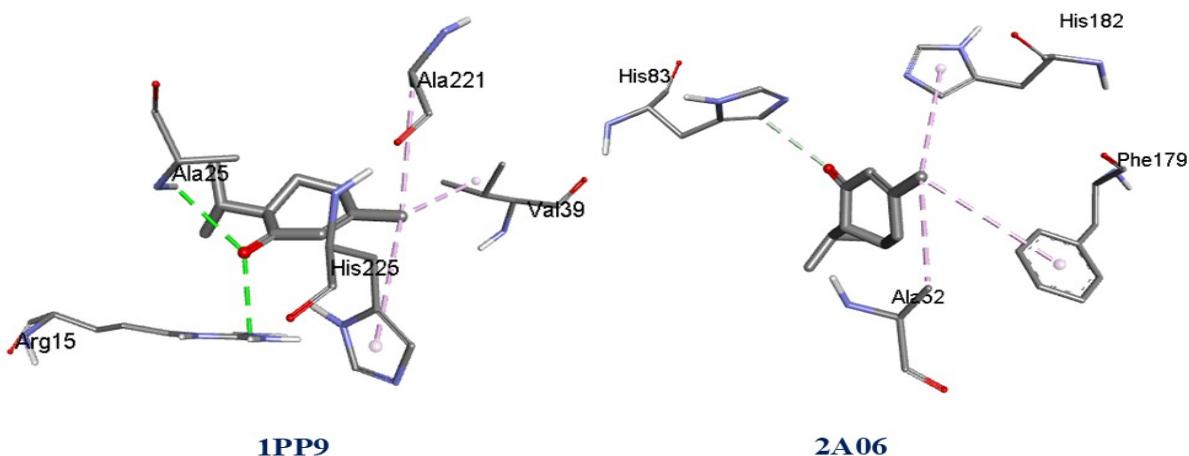
III.7. Docking moléculaires 2A06, 1PP9 / IPMCD

Le Docking a été exécuté en vue de déterminer le type de liaison des substances présentes avec les récepteurs 2A06, 1PP9 afin de pouvoir apporter des modifications structurelles ultérieures.

Les calculs de Docking moléculaire entre la molécule titre et la protéine-PDB : 2A06, 1PP9 ont été effectués à l'aide du programme Auto Dock Vina [24]. Les meilleures conformations différentes pour le ligand étudié qui se trouve dans les récepteurs des protéines 2A06, 1PP9 sont classées dans le tableau III.3. D'après le tableau III.3 la meilleure pose de docking a été déterminée avec le système d'énergie de liaison (ligand-protéine) de -7.2 et -7 kcal/mol en mode n° 1. Ces valeurs d'énergies sont les plus faibles, en utilisant les mêmes protéines UQCRB (PDB ID : 2A06, 1PP9) et une molécule investiguée. Les résultats du docking ont ensuite été visualisés par le logiciel Accelrysdiscovery studio (version 4.1). Les interactions intermoléculaires, reliant la structure IPMCD et les protéines 1NTK, sont illustrées à la figure III.6. (forme a-3D). De plus, les types d'interactions intermoléculaires, créant entre le ligand étudié et les résidus des deux protéines UQCRB sont illustrés dans le tableau III.4.

Tableau III.3: Résultats d'Auto Dock Vina de l'affinité de liaison de différentes poses dans 2A06, 1PP9 inhibiteur du composé IPMCD

Protéines	Affinité (kcal/mol)
2A06	-7.2
1PP9	-7



FigureIII.6: Interactions intermoléculaires entre le ligand IPMCD et les récepteurs protéiniques PDB-ID : 1PP9 et 2A06

Tableau III .4: les distances, les types et la localisation des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus des protéines et le ligand.

Protéines	Residue	Atom/group	Types	Distance (Å)
2A06	C: HIS83	O1	Liaison carbon hydrogen	3.14
	C: ALA52	C7	Alkyl	4.10
	C: PHE179	C7	Pi-Alkyl	5.21
	C: HIS182	C7	Pi-Alkyl	4.88
1PP9	R: ARG15	O1	Liaison hydrogène conventionnelle	2.77
	T: ALA25	O1	Liaison hydrogène conventionnelle	2.91
	Q: HIS225	C7	Pi-Alkyl	4.77
	Q: ALA221	C7	Alkyl	4.24
	R: VAL39	C7	Alkyl	3.70

Le tableau et figures ci-dessus représentent 3D forme des interactions intermoléculaires reliant la structure et les protéines 1PP9 et 2A06 avec leur distances, types et emplacement des interactions intermoléculaires formées à partir des résidus de la protéine Ubiquinol-cytochrome-c réductase.

Toutes les interactions intermoléculaires ont été représentées par des lignes discontinues et codées par un code couleur. D'après les figures 3D formes qui représentent les interactions intermoléculaires reliant entre la protéine PDB-ID : 1PP9 et 2A06 avec la molécule, on a constaté que les dégradations de couleur verte représentent les liaisons les plus importantes (liaison H) Tandis que les couleurs violette et rose correspondent aux transitions entre les orbitales ($\pi - \pi$, $\pi-\sigma$, π -Alkyl ou Alkyl).

La molécule IPMCD avec la protéine 2A06 a une l'affinité de liaison la plus basse de $-7.2 \text{ kcal. mol}^{-1}$ par rapport l'autres protéine. La molécule IPMCD révèle une bonne interaction de deux liaisons Pi-Alkul, une liaison Alkyl et une liaison carbone hydrogène de 3.14 j'jusqu'à 5.21 Å de distance. De même, la protéine 1PP9 a une énergie de $-7 \text{ kcal. mol}^{-1}$, cette protéine révèle cinq types d'interaction ligand IPMCD/ 1PP9 y compris deux importantes interactions de types Liaison hydrogène conventionnelle avec l'atome d'oxygéné présent ans la molécule IPMCD et les deux résidus : ARG15 et ALA25 avec distances : 2.77 et 2.91 Å.

D'après les résultats trouvés de l'activité biologique théorique, on suggère que le composé IPMCD a une puissante activité inhibitrice à l'égard de la protéine de liaison Ubiquinol-Cytochrome C réductase (UQCRB). Ainsi que la molécule étudiée nous montre qu'elle a une activité biologique importante liée aux maladies de mitochondrie et aux maladies cancéreuses et ce dernier est

investigué par l'effet docking de la molécule ligand IPMCD et Les deux protéines cibles PDB-ID : 1PP9 et 2A06.

III .8 . Conclusion

Dans cette partie du travail nous avons étudiés l'activité biologique théorique de la molécule (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one ($C_{10}H_{16}O$).

Le molécule a été simulée par la méthode DFT/B3LYP avec la base 6-311G (d, p), le docking moléculaire suggère que le composé IPMCD a une puissante activité inhibitrice à l'égard de la protéine de liaison Ubiquinol-Cytochrome C réductase (UQCRB).

Références

- [1] Wang, L., Xu, Y., Li, M., & Wang, J. **2024**. DeltaDock: A Unified Framework for Accurate and Physically-Consistent Molecular Docking. arXiv:2410.11224. <https://arxiv.org/abs/2410.11224>.
- [2] Guo, Z., Xu, K., Yang, Y., & Wang, J. **2024**. Dockformer: Transformer-Based Model for Large-Scale Molecular Docking. arXiv:2411.06740. <https://arxiv.org/abs/2411.06740>.
- [3] Dey, S., & Rana, D. **2024**. Hybrid Deep Learning Framework for Improved Molecular Docking Predictions. New Structural Chemistry, 8(1), 42–56. https://nso-journal.org/articles/nso/full_html/2024/02/NSO20230058/NSO20230058.html
- [4] Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. **2022**. Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. Current Computer-Aided Drug Design, 18(2), 112–119. <https://doi.org/10.2174/1573409917666220315093202>.
- [5] Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Gloriozova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., & Poroikov, V. V. **2023**. PASS Online: New Developments in the Prediction of Biological Activity. Comput. Biol. Chem., 102, 107766. <https://doi.org/10.1016/j.compbiochem.2022.107766>
- [6] Narayanan, A., & Banerjee, R. **2023**. Structure-Based Virtual Screening and Binding Mode Analysis of Inhibitors Targeting UQCRB. Biochemistry & Pharmacology, 205, 115396. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115396>.
- [7] Maity, P., Bandyopadhyay, S., & Dutta, S. **2023**. A Comparative Molecular Docking Study of Cytochrome Complexes with Novel Ligands. J. Mol. Struct., 1280, 135055. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135055>.
- [8] Thiriot E. **2009**. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxy de

- Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. **2009**, 291.
- [9] Chikhi A **2007** . Calculs et modélisations des interactions peptide déformylase – Substances antibactériennes a l'aide de techniques de 'docking' (arrimage) moléculaire. Thèse de doctorat d'université : Biochimie appliquée. Constantine : Université Mentouri de Constantine. Algérie. **2007**, 90.
- [10] Grosdidier A**2007**. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier. France. **2007**, 90.
- [11] Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S., Huey R., Lindstrom W., Hart W. E., et al. **1998**. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.*;19 .1639.
- [12] Jones G., Willett P., Glen R. C., Leach A. R., Taylor R **1997**. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J.Mol. Biol.*; 267 .727.
- [13] Rarey M., Kramer B., Lengauer T., Klebe G **1996**. A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm., *J.Mol. Biol.* 261 .470.
- [14] Ewing T. J., Makino S., Skillman A. G., Kuntz **2001** I. D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* 15 .411.
- [15] Abagyan R., Totrov M **1994**. Biased probability Monte Carlo conformational searches and electrostatic calculations for peptides and proteins. *J.Mol. Biol.* 235 .p983.
- [16] Forli, S., Huey, R., Pique, M. E., Sanner, M. F., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2023). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*, 18(3), 778–811. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00784-0>.
- [17] Sousa S. F., Fernandes P. A. **2006**., Ramos M. J. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins*. 65 .15.
- [18] Bastard K., " Assemblage flexible de macromolécules : la théorie du champ moyen appliquée au remodelage des boucles protéiques", Thèse Doctorat, Université de paris 7 - Denis Diderot, **2005**.
- [19] May A., Cordes F **2003**. Schmidt-Ehrenberg v, Eisenhardt S., "Rigid Body Docking for Virtual Screening", Berlin.
- [20] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov **2014**, Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic

- Compounds Using the Pass Online Web Resource, *Chem. Heterocycl. Compd.* 50. 444–457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
- [21] H. Gökce, Y.B. Alpaslan, C.T. Zeyrek, E. Ağar, A. Güder, N. Özdemir, G. Alpaslan **2019**, Structural,spectroscopic, radical scavenging activity, molecular docking and DFT studies of a synthesized Schiff base compound, *J. Mol. Struct.* 1179, 205–215. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.11.005.
- [22] R.P.D. Bank **2020**, RCSB PDB: Homepage. <https://www.rcsb.org/> (accessed 14 june**2020**).
- [23] A. Viji, V. Balachandran, S. Babiyana, B. Narayana, V.V. Saliyan**2020**, Molecular docking and quantum chemical calculations of 4-methoxy-{2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-(propane-2-yl) PHENYL)-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]- 1, 3-thiazol-4-yl}phenol, *J. Mol. Struct.* 1203. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127452.
- [24] O. Trott, A.J. Olson. **2010**, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.* 31. 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.

Conclusion générale & perspectives

Conclusion générale

Les composés naturels extraits des plantes médicinales constituent un axe fondamental de la recherche scientifique contemporaine en raison de leur richesse chimique et de la diversité de leurs applications biologiques. Dans ce contexte, cette étude a été entreprise afin de mettre en lumière un nouveau composé naturel dérivé de *Artemisia judaica*, à savoir le (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dièn-1-one, dans le but de l'analyser structurellement et d'explorer son potentiel biologique à l'aide d'outils modernes de modélisation théorique tels que la DFT, PASS et Auto Dock Vina.

Les résultats de l'analyse structurelle et quantique ont mis en évidence une stabilité énergétique significative et une distribution électronique particulière autour des doubles liaisons et du groupement carbonyle, ce qui renforce son activité réactive dans les milieux biochimiques. De plus, les calculs théoriques ont révélé une diminution notable de la différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO, ce qui traduit une forte réactivité chimique, caractéristique recherchée dans les composés à activité biologique.

Par ailleurs, les prédictions PASS ont indiqué une probabilité élevée pour plusieurs activités pharmacologiques, telles que des effets anti-cancéreux. Ces hypothèses ont été appuyées par les résultats de l'amarrage moléculaire, montrant la capacité du composé à se lier efficacement à plusieurs cibles protéiques spécifiques, notamment PDB-ID : 2A06 et 1PP9. Il est à noter que certaines de ces protéines sont localisées dans les mitochondries, ouvrant ainsi la possibilité d'un effet du composé sur l'équilibre oxydatif intracellulaire, que ce soit par inhibition du stress oxydatif dans les cellules saines ou par son activation sélective dans les cellules cancéreuses.

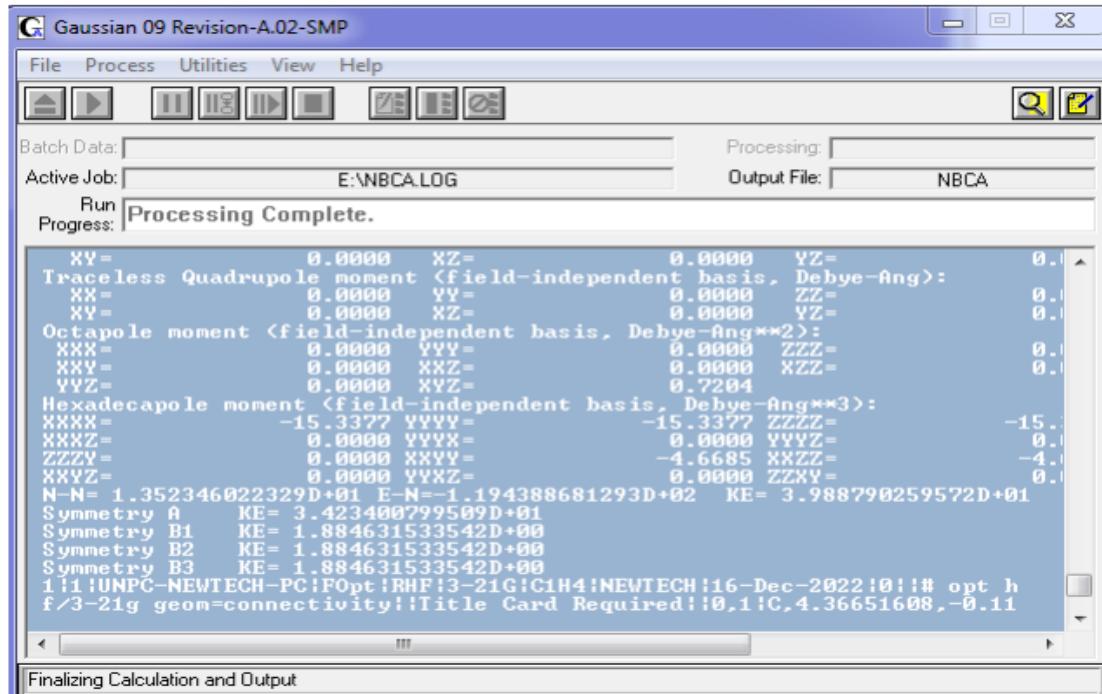
Les perspectives futures

Cette hypothèse ouvre de nouvelles perspectives de recherche dans le domaine des thérapies ciblées mitochondrielles, un axe innovant dans la recherche sur les agents anticancéreux. Au vu des résultats structurels et biologiques obtenus, il apparaît que le composé étudié constitue un modèle prometteur de molécule naturelle à activité biologique multiple. Cette étude confirme également la pertinence de l'intégration de la chimie théorique et de la modélisation biologique comme approche efficace pour explorer et évaluer les molécules naturelles à potentiel thérapeutique. Il s'agit de l'une des premières tentatives combinant DFT, PASS et Auto Dock Vina pour l'analyse d'un composé extrait d'*Artemisia judaica*, conférant à cette recherche un caractère innovant dans l'exploitation de la modélisation théorique pour la découverte de nouvelles potentialités thérapeutiques à partir de sources naturelles.

Annexes

1. Programme Gaussian 09

Gaussian 09W (G09) est un programme de chimie computationnelle qui fonctionne sur tout PC moderne Windows 32-bit ou 64-bit.



Interface du programme Gaussian.

Fichiers d'entrés (INPUT files)

L'entrée pour G09 peut avoir les extensions suivantes :

- ✓ Gaussian Input File: .gjf
- ✓ Batch Control File: .bcf
- ✓ Avogadro Input File: .com
- ✓ Text File: .txt

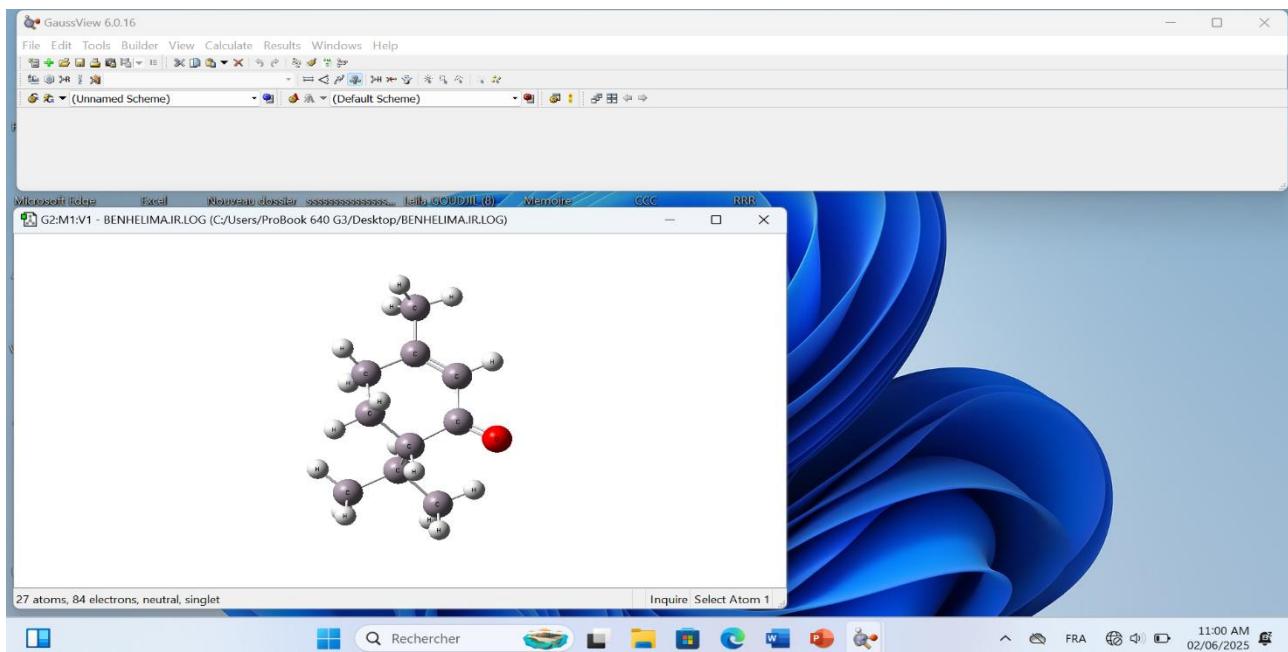
Fichiers de sorties (OUTPUT files)

La sortie n'a qu'une seule extension : .out. Où on est invité à sauvegarder le fichier de sortie avant de fermer le programme G09.

2. Programme GaussView

GaussView 6 est l'interface graphique la plus avancée et la plus puissante disponible pour le Gaussian. Avec GaussView, on peut construire ou importer les structures moléculaires qui nous intéressent, configurer, lancer, surveiller et contrôler les calculs Gaussian, et visualiser les résultats prédicts sous forme graphique, le tout sans jamais quitter l'application.

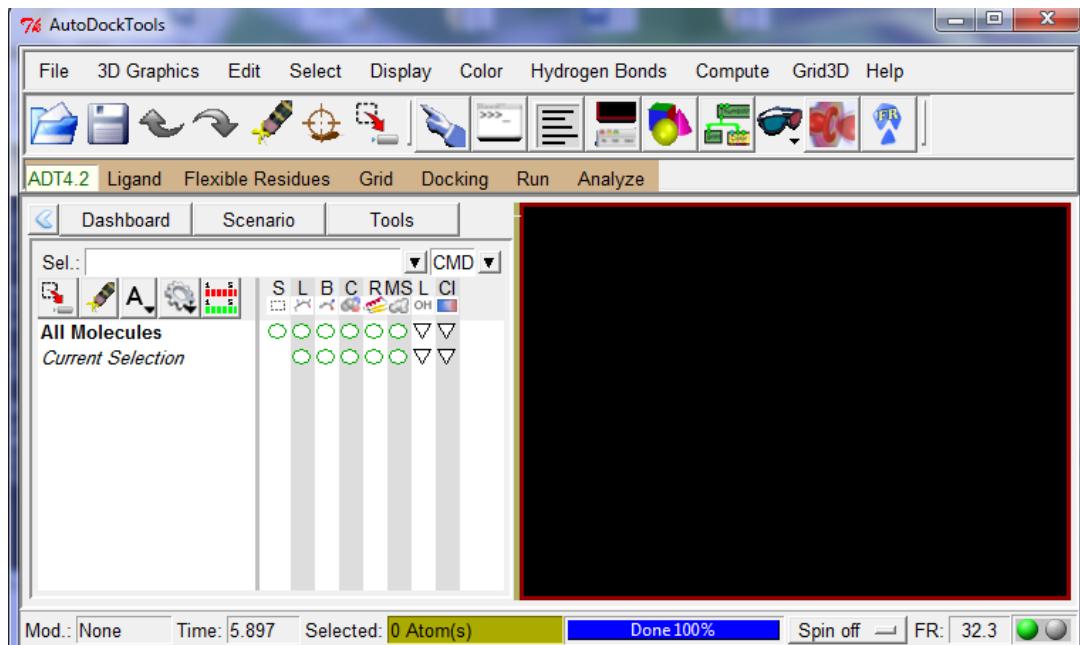
GaussView 6 comprend de nombreuses nouvelles fonctionnalités conçues pour rendre le travail avec de grands systèmes d'intérêt chimique pratique et simple.



Interface du programme GaussView 6.

2. Programmes AutodockTools

AutoDockTools est un programme pour prédire les interactions de ligands avec des biomacromolécules cibles. Ce programme est motivé pour la bonne conception de composés bioactifs, et en particulier par le domaine de la conception de médicaments assistée par ordinateur. Les progrès de la cristallographie aux rayons X biomoléculaire continuent de fournir d'importantes structures de protéines et d'acides nucléiques. L'utilisation d'AutoDockTools pour générer des fichiers informatifs et analyser les résultats.



Interface du programme AutoDockTools

Autodock Tools est un programme cristallographique dédié à :

- Préparer les fichiers de coordonnées ;
- Calculer les affinités atomiques ;
- Arrimer les ligands ;
- Analyser les résultats.

الملخص

تقترح هذه الدراسة تحليلًا نظريًا للمركب-6-(S) أيزوبروبيل-3-ميثيل سيكلوهيكسا-2,4-ديين-1-ون، المستخلص من نبات *Artemisia judaica* ، المعروف باستخداماته التقليدية في الطب الشعبي.

تم استخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لدراسة البنية الإلكترونية والهندسية للمركب، لا سيما المدارات الجزيئية الحدوية HOMO و LUMO، بالإضافة إلى الفارق الطيفي (MEB) ، مما أظهر استقرارًا كيميائياً جيداً وتفاعلية معتدلة.

سمح التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) بدراسة السلوك الاهتزازي للمركب. وأشارت النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام برنامج PASS إلى نشاط بيولوجي محتمل يسهدف الميتوكوندриا، مما يقترح دورًا علاجيًا ممكناً على المستوى الخلوي.

كما كشف الالتحام الجزيئي (docking) المنجز باستخدام برنامج AutoDock Vina عن آلفة ارتباط جيدة مع عدة مستقبلات بروتينية، مما يؤكد الأهمية الدوائية لهذا المركب في سياق التطبيقات الطبية الموجهة نحو وظائف الميتوكوندриا.

Résumé

Cette étude propose une analyse théorique du composé (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dien-1-one, extrait de **Artemisia judaica** , plante connue pour ses usages traditionnels en médecine populaire. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été utilisée pour étudier la structure électronique et géométrique du composé, notamment les orbitales frontières HOMO et LUMO, ainsi que l'écart énergétique (MEB), révélant une bonne stabilité chimique et une réactivité modérée. La spectroscopie infrarouge (IR) a permis d'analyser son comportement vibrationnel. Les prédictions obtenues par le logiciel PASS ont indiqué une activité biologique potentielle ciblant les mitochondries, suggérant ainsi un rôle thérapeutique possible au niveau cellulaire. Le docking moléculaire réalisé avec AutoDock Vina a révélé une bonne affinité de liaison avec plusieurs récepteurs protéiques, ce qui confirme la pertinence pharmacologique de ce composé dans le cadre d'applications médicales orientées vers les fonctions mitochondrielles.

Abstract

This study presents a theoretical analysis of the compound (S)-6-isopropyl-3-méthylcyclohexa-2,4-dien-1-one, extracted from **Artemisia judaica** , a plant known for its traditional uses in folk medicine. Density Functional Theory (DFT) was used to investigate the electronic and geometric structure of the compound, including frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) and the energy gap (MEB), indicating good chemical stability and moderate reactivity. Infrared spectroscopy (IR) was used to analyze its vibrational behavior. Predictions obtained via PASS software indicated potential biological activity targeting mitochondria, suggesting a possible therapeutic role at the cellular level. Molecular docking carried out with AutoDock Vina revealed strong binding affinities with several protein receptors, confirming the pharmacological relevance of this compound in medical applications oriented towards mitochondrial functions.