

**N° d'ordre :**  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences  
Département de Chimie



*Domaine :* **Science de la matière**  
*Filière :* **Chimie**  
*Spécialité :* **Chimie pharmaceutique**

## Mémoire de Master

*Thème*

**Etude théorique, structurale, spectroscopique et pouvoir  
antioxydant d'une série de composés possédant des  
propriétés thérapeutiques**

*Présenté par :*

**SAHMOUNE Nadia**

**FELLAHI Saloua**

*Soutenu publiquement, le 25 / 06 / 2023, devant le Jury composé de :*

<b>AMAR Anissa</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>BENMANSOUR Mohammed Ali</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Promoteur</b>
<b>MAKHLOUFI Malika</b>	<b>Professeure</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>BAKHOUCHE Kahina</b>	<b>MCA</b>	<b>UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>

Session 2022 / 2023

# REMERCIEMENTS



*Nous remercions tout d'abord **Allah** tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé, la volonté et le courage durant ces longues années d'études et pour réaliser ce modeste travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre promoteur **Mr BENMENSOUR Mohammed Ali** qui nous a encadrés avec une grande rigueur scientifique. Nous le remercions profondément pour ses encouragements et sa disponibilité à tout instant, son orientation et surtout ses conseils précieux. Le chemin aurait été beaucoup plus ardu sans sa présence.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury **Mme AMAR Anissa** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et d'apporter ses regards d'expert sur ce travail et aussi **Mme MAKHLOUFI Malika** et **Mme BAKHOUCHE Kahina** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions également tous les enseignants de l'université Mouloud Mammeri, qui ont contribué à notre formation durant tout notre cursus universitaire.*

*Un remerciement spécial à nos parents qui ont tant sacrifié pour qu'on arrive à la fin de ce chemin et pour leur soutien, en espérant les rendre fiers de nous. Enfin, nous remercions nos amis et nos camarades et toute personne ayant contribué et aidée de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

*Merci à Tous.*

*Je dédie ce travail*

*A ma très chère maman ; Aucune expression, aussi expressive soit-elle, ne pourrait démontrer l'amour et l'affection que j'ai pour toi. Tu m'as comblé de tendresse et d'affection tout au long de mon parcours. Tu as toujours été là pour me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Je te dédie ce travail avec tant de fierté et de bonheur.*

*A mon cher défunt père ; depuis ma tendre enfance tu as été mon plus fort repère, un être unique et magnifique le meilleur des pères. Merci pour ce que tu as été et fait pour moi je t'aime d'un amour éternel et je sais que tu es très fier de moi.*

*À mes sœurs Zina et Amina qui ont constamment été présentes pour m'aimer, m'encourager et me soutenir, je vous aime et je vous dois mon succès.*

*A mes grands-parents mes oncles mes tentes et mes cousins (Aris ; Areslane et Juba).*

*A ma binôme Saloua pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce mémoire.*

*Nadia*

*Du profond de mon cœur, Je dédie ce travail à tous ceux qui sont chers,*

*A mon très cher père FELLAHI Allaoua*

*Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.*

*Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A ma très chère mère AMEZIANE Fatiha*

*A l'être le plus cher à mon cœur, à celle qui ma guidée pour faire mes premiers pas, et qui m'a appris le premier mot, à celle qui fut toujours à mes côtés, qui a illuminé mes nuits sombres et a ensoleillé mes jours avec son inépuisable affection, à ma chère mère, source de tendresse et d'amour, J'espère qu'un jour je serais capable de te donner au moins le minimum car quoiqu'on fasse on arrivera jamais à te rendre tout, que dieu te garde et te protège, et t'accorde une longue vie pleine de santé et bonheur.*

*A Mon cher mari BOUALILI Fares*

*Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. J'espère te combler et te rendre toujours heureux. Puisse DIEU le Tout Puissant t'accorde une longue vie couronnée de santé.*

*A mes très chères sœurs Tassadit / Lina / Alicia*

*Mes chères sœurs, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, mes anges gardiens et mes fidèles accompagnantes dans les moments les plus délicats de cette vie, je suis chanceuse de vous avoir à mes côtés. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A MA belle FAMILLE Said /Nacira / Smail*

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*À mes très chères nièces Ania/Inaya*

*A mes petits anges même si on ne se voit pas aussi souvent que je le voudrais et que je ne suis pas présente à tous les moments importants de votre vie, sachez que j'ai toujours une pensée pour vous et que l'amour que je vous porte sera toujours aussi fort.*

*A ma binôme Nadia pour son soutien, patience et sa compréhension tout au long de ce mémoire.*

*Saloua*

## Sommaire

### Liste des abréviations

### Liste des figures

### Liste des tableaux

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
Références bibliographiques.....	3
<b>Chapitre I : synthèse bibliographique</b>	
I.1-Introduction .....	4
I.2-Définition de la coumarine .....	4
I.3-Classification des coumarines .....	4
I.3.1-Coumarines simples .....	4
I.3.2-Coumarines complexes.....	5
I.4- Propriétés physicochimiques des coumarines .....	6
I.5- Usages des coumarines.....	6
I.5.1- Usage agroalimentaire .....	6
I.5.2-Usage dans la cosmétologie et le tabac.....	6
I.5.3- Usage chimique dans le domaine industriel.....	7
I.5.4- Usage dans le domaine pharmaceutique .....	7
I.5.4.1- Activité antioxydante .....	7
I.5.4.2- Activité anticancéreuse.....	8
I.5.4.3- Activité anti-inflammatoire .....	8
I.5.4.4- Activité anticoagulante.....	9
I.5.4.5- Activité antivirale.....	9
I.5.4.6- Activité antibactérienne.....	10
I.6-Les molécules hybrides.....	10

Références bibliographiques .....	11
<b>Chapitre II : Méthodes de la chimie quantique</b>	
II-1. Introduction .....	14
-La Mécanique Moléculaire (MM).....	14
-La Mécanique Quantique (MQ).....	14
II-2. Equations et principes fondateurs.....	14
II-2-1. Equation de Schrödinger .....	14
-L'approximation non relativiste .....	15
-L'approximation de Born - Oppenheimer (BO).....	15
II-3. Méthodes semi-empiriques .....	15
-La méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) .....	16
-La méthode(AM1).....	16
-La Méthode (PM3) .....	6
II-4. Méthode ab-initio .....	16
II-4-1. Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde).....	16
II-4-2. Les méthodes post Hartree-Fock .....	18
II-5. Déterminant de Slater.....	19
II-5-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli .....	19
II-5-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM) .....	19
II-5-3. Les bases d'orbitales atomiques.....	20
-Orbitales de type Slater (STO).....	20
-Orbitales de type gaussiennes (GTO).....	20
II-6. Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT).....	21
II-6-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn .....	22
II-6-2. Approximation utilisées en DFT .....	23

II-6-2-1. Approximation de la densité locale (LDA).....	23
II-6-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA) .....	23
II-6-3. Les fonctionnelles d'échange.....	24
II-6-4. Les fonctionnelles de corrélation .....	24
II-6-5. Les fonctionnelles hybrides .....	26
Références bibliographiques.....	28
<b>Chapitre III : Résultats et discussion</b>	
III.1-Introduction.....	30
III.2-Les composés étudiés .....	30
III.3-Méthodes de calcul.....	31
III.4-Les géométries optimisées .....	31
III.5- Les énergies HOMO et LUMO .....	33
III.6-Etude spectroscopique .....	35
III.7- Relation structure activité antioxydant .....	38
III.8-Pharmacocinétique descriptive .....	39
III.8.1. Absorption.....	40
L'absorption intestinale humaine (HIA) .....	40
III.8.2. Distribution.....	41
La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique .....	41
III.8.3. Métabolisme .....	42
III.8.4. Toxicité .....	43
III.9-Analyse Drug-likeness.....	44
Références bibliographiques.....	46
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>48</b>

## Liste des abréviations

<b>ADME T</b>	Absorption, distribution, métabolisme, élimination et toxicité.
<b>AH</b>	Accepteur de proton.
<b>B3</b>	Becke à trois paramètres.
<b>BBB</b>	Barrière hémato-encéphalique.
<b>BO</b>	Born - Oppenheimer.
<b>CC</b>	Clusters couplés
<b>CI</b>	Interaction de configuration.
<b>CYP3A4</b>	Cytochrome P3A4.
$\Delta E$	Différence entre E HOMO et E LUMO (GAP).
<b>DFT</b>	Density Functional Theory.
<b>DH</b>	Donneur de proton.
<b>E</b>	Energie.
$E_i$	Energie d'ionisation.
<b>GGA</b>	Generalized gradient approximation.
<b>GTO</b>	Orbitales de type gaussiennes.
<b>HF</b>	Hartree-Fock.
<b>HIA</b>	Absorption intestinale humaine
<b>HOMO</b>	Highest occupied molecular orbital.
<b>HSV</b>	Virus de l'herpès simplex.
<b>MO</b>	Linear Combination of Atomic Orbitals – Molecular Orbitals.
<b>LDA</b>	Approximation de la densité local.
<b>LSD</b>	Local Spin Density.
<b>LUMO</b>	Lowest occupied molecular orbital.
<b>MBPT</b>	Méthode de perturbation de de Møller Plesset .
<b>MCSF</b>	Méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle.

<b>MM</b>	Masse moléculaire.
<b>MNDO</b>	Modified Neglect of Diatomic Overlap.
<b>MQ</b>	Mécanique quantique.
<b>MRCI</b>	Interaction de configuration multi référence.
<b>NDDO</b>	Neglect of Diatomic Differential Overlap.
<b>OM</b>	Orbitale molecular.
<b>PBE</b>	Pedrew-bruke-emzerhof.
<b>PW</b>	Pedrew et Wang.
<b>ROS</b>	Espèces oxygénées réactives.
<b>SNC</b>	Système nerveux central .
<b>STO</b>	Orbitales de type Slater.
<b>TD- DFT</b>	Time dependent- Density Fonctionnelle Theory.
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure I.1</b> : Structure de la coumarine simple.....	4
<b>Figure I.2</b> : Structure générale de coumarine .....	5
<b>Figure I.3</b> : Structure de la daphnétine .....	7
<b>Figure I.4</b> : Structure de l'esculétine.....	7
<b>Figure I.5</b> : structure de 3-(N-aryl) carboxamide.....	8
<b>Figure I.6</b> : Structure du RKS262. ....	8
<b>Figure I.7</b> : Structure générale de Cloricromène .....	9
<b>Figure I.8</b> : Structure de la warfarine .....	9
<b>Figure I.9</b> : Structure de 5, 7,4'-trihydroxy-4 tyrylcoumarine.....	10
<b>Figure I.10</b> : Structure de 4phénylcoumarine .....	10
<b>Figure I.11</b> : Structure de la novobiocine .....	10
<b>Figure I.12</b> : Structure chimique de la NOVENAMINE.....	10
<b>Figure III.1</b> : Structures des composés étudiés .....	30
<b>Figure III.2</b> : Structures des composés étudiés .....	30
<b>Figure III.3</b> : Géométries optimisées des composés étudiés .....	33
<b>Figure III.4</b> : Spectres UV-Visible des composés étudiés .....	35
<b>Figure III.5</b> : Exemples de structures des orbitales moléculaires.....	38
<b>Figure III.6</b> : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés .....	39

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1</b> : Structure de certaines coumarines simples .....	5
<b>Tableau I.2</b> : Figures représentant les structures des furanocoumarines et Pyranocoumarines .....	5
<b>Tableau I.3</b> : Propriétés physiques des coumarines .....	6
<b>Tableau I.4</b> : Propriétés chimiques des coumarines .....	6
<b>Tableau III.1</b> : Energies électroniques totales des composés étudiés.....	32
<b>Tableau III.2</b> : Energies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO et les GAP .....	34
<b>Tableau III.3</b> : Transitions électroniques des composés étudiés.....	36
<b>Tableau III.4</b> : Transitions électroniques des composés étudiés.....	36
<b>Tableau III.5</b> : Classification HIA utilisée par PreAdmet .....	41
<b>Tableau III.6</b> : Valeurs HIA calculés dans Pre-ADMET .....	41
<b>Tableau III.7</b> : Classification BB utilisée par pre-ADMET .....	42
<b>Tableau III.8</b> : taux de penetration de la BHE calculee par PréADMET .....	42
<b>Tableau III.9</b> : Résultats d'analyse substrat-CYP3A4 calculés sur Pré-ADME.....	43
<b>Tableau III.10</b> : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme Pre-ADMET.....	44
<b>Tableau III.11</b> : Résultats des calculs correspondants aux 5 règles de Lpinski trouvés par SwissADMET .....	45

# **Introduction générale**

Les structures hétérocycliques, particulièrement les cycles à cinq et six chaînons contenant des atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, sont largement répandus dans la nature [1]. Ces substances constituent une grande partie des composés naturels qui présentent un intérêt dans le domaine pharmaceutique [2]. Les coumarines et les systèmes hétérocycliques azotés font partie des substances naturelles ayant une gamme d'activités biologiques considérables et jouent un rôle crucial dans le domaine pharmaceutique ainsi que la conception de nouveaux composés [3-4].

Les progrès récents dans le domaine de la chimie, l'avènement et le développement rapide de la technologie informatique qui donne lieu à la croissance de la puissance de calcul ainsi que le développement des programmes et logiciels de simulation, ont permis de prouver que le squelette de la coumarine combinée à une structure hétérocyclique azotée, telle que le triazole [5], le pyrazole [6,7], la pyrazolone [8] et les pyrazolines [9], en tant que substituant ou en tant que partie intégrante du noyau de la coumarine, entraîne la création de nouveaux candidats hybrides ayant un spectre de propriétés plus étendu et varié, une efficacité polypharmacologique renforcée, une faible toxicité et plusieurs mécanismes d'action surtout pour le traitement des pathologies multifactorielles [10].

Le processus respiratoire chez les animaux est une succession de phénomènes d'oxydoréduction au cours duquel il y a des électrons mis en jeu. Ces électrons peuvent réagir avec une molécule avoisinante conduisant à la formation de radicaux libres, ces derniers sont très réactifs, il leur suffit de croiser un électron environnant afin d'aller vers un état plus stable. Un tel processus cause des anomalies et dégâts irréversibles, notamment lorsqu'il affecte l'ADN. La protection contre les effets délétères induits par ces radicaux libres s'effectue au moyen des piègeurs de radicaux dits aussi les antioxydants [11].

Notre projet de fin d'étude est axé sur une étude théorique, structurale, spectroscopique et la détermination du pouvoir antioxydant d'une série de composés possédant des propriétés thérapeutiques.

Nous avons déterminé leurs caractéristiques structurales, telles que les géométries optimisées, les énergies électroniques et les énergies des orbitales moléculaires frontières. Nous avons

abordé par la suite leurs propriétés spectroscopiques, en particulier leurs spectres UV-visible en utilisant les différentes méthodes théoriques DFT.

Ensuite, nous avons étudié l'effet antioxydant de ces dérivés de coumarine en plus de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et toxiques en utilisant les serveurs PreADMET et SwissADME.

Le manuscrit est présenté en trois chapitres :

- Le premier chapitre est réservé à une étude bibliographique sur les coumarines d'une manière générale.
- Dans le deuxième chapitre, nous donnons un aperçu des méthodes de la modélisation moléculaire.
- Le troisième chapitre rassemble les résultats obtenus, qui seront suivis d'une analyse, interprétation et prédiction

Nous allons clôturer ce travail avec une conclusion.

- [1]- BAÇHOR, Urszula et MAÇZYŃSKI, Marcin. Selected  $\beta$ 2-,  $\beta$ 3-and  $\beta$ 2, 3-amino acid heterocyclic derivatives and their biological perspective. *Molecules*, 2021, vol. 26, no 2, p. 438.
- [2]- EBENEZER, Oluwakemi, JORDAAN, Maryam Amra, CARENA, Gea, et al. An Overview of the Biological Evaluation of Selected Nitrogen-Containing Heterocycle Medicinal Chemistry Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no 15, p. 8117.
- [3]- JEBIR, Rahma M. et MUSTAFA, Yasser F. Natural Coumarin-Lead Compounds: A Review of Their Medicinal Potentials. *Iraqi Journal of Pharmacy*, 2022, vol. 18, no 2, p. 139-161.
- [4]- KERRU, Nagaraju, GUMMIDI, Lalitha, MADDILA, Suresh, et al. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules*, 2020, vol. 25, no 8, p. 1909.
- [5]- FAN, Yi-Lei, KE, Xing, et LIU, Min. Coumarin–triazole hybrids and their biological activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, vol. 55, no 4, p. 791-802.
- [6]- SHEN, Fa-Qian, WANG, Zhong-Chang, WU, Song-Yu, et al. Synthesis of novel hybrids of pyrazole and coumarin as dual inhibitors of COX-2 and 5-LOX. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2017, vol. 27, no 16, p. 3653-3660.
- [7]- KENCHAPPA, R., BODKE, Yadav D., CHANDRASHEKAR, A., et al. Synthesis of coumarin derivatives containing pyrazole and indenone rings as potent antioxidant and antihyperglycemic agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 10, p. S3895-S3906.
- [8]- KULKARNI, Rashmi C., MADAR, Jyoti M., SHASTRI, Samundeeswari L., *et al.* Green synthesis of coumarin-pyrazolone hybrids: In vitro anticancer and anti-inflammatory activities and their computational study on COX-2 enzyme. *Chemical Data Collections*, 2018, vol. 17, p. 497-506.
- [9]- AMIN, Kamilia M., EISSA, Amal AM, ABOU-SERI, Sahar M., et al. Synthesis and biological evaluation of novel coumarin–pyrazoline hybrids endowed with phenylsulfonyl moiety as antitumor agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, vol. 60, p. 187-198.
- [10]- HALIT, Sabrina. Conception, synthèse et évaluation biologique de composés hétérocycliques azotés et oxygénés. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOULOUD MAAMERI TIZI OUZOU.
- [11]- MUANDA, François Nsemi. Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Université Paul Verlaine-Metz, 2010, p. 238

**Chapitre I :**  
**Synthèse bibliographique**

## I.1-Introduction

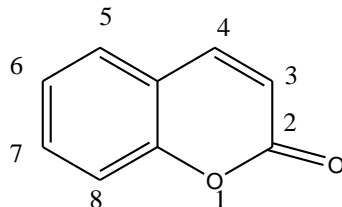
L'exploration de la coumarine depuis plus de deux siècles [1] a conduit à la découverte de plus de mille structures dérivées de la coumarine [2]. On les trouve en abondance sous leurs formes naturelles dans diverses familles de plantes et d'huiles essentielles telles que, la lavande, la feuille de maïs, la cannelle de Chine... [3].

La coumarine, le composé le plus élémentaire de cette catégorie, a été isolée pour la première fois à partir des fèves de tonka d'où elle tire son appellation de Coumarouna odorata (Dipteryxodorata) [4].

Compte tenu de l'importance de ces substances, leur utilisation s'est étendue à divers secteurs tels que la cosmétologie et l'agroalimentaire. Cependant, une large utilisation a été principalement observée dans la pharmacologie.

## I.2-Définition de la coumarine

La coumarine est un composé hétérocyclique [5], dont le noyau est analogue à la benzo-pyrone (2*H*-1-benzopyran-2-one) et cette désignation systématique a été établie par l'IUPAC [4], elle représente une matière organique aromatique naturelle [6].



**Figure I.1 :** Structure de la coumarine simple.

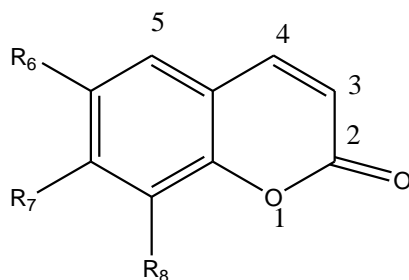
## I.3-Classification des coumarines

La variation structurelle constatée dans cette catégorie de composés a entraîné leur regroupement en deux catégories distinctes : les coumarines simples et les coumarines complexes [7-8].

### I.3.1-Coumarines simples

Ces substances sont hautement répandues dans le règne végétal. Elles peuvent être des dérivés de la molécule principale contenant des groupes méthoxyles, alkyles, alcoxydes et glycosyles. En revanche la plupart d'entre elles sont dotées d'un hydroxyle en position C7 : c'est ce qu'on appelle l'ombelliférone ou 7-hydroxycoumarine [9-10].

La figure I.2 représente la structure générale de la coumarine et le tableau I.1 quelques exemples des coumarines simples .



**Figure I.2 :** Structure générale de coumarine.

**Tableau I.1 :** Structure de certaines coumarines simples [9].

Composés	R6	R7	R8
Ombéliférone	H	OH	H
Daphnétine	H	H	OH
Esculitétine	OH	H	OH
Esculétol	OH	OH	H

### I.3.2-Coumarines complexes

Les coumarines complexes sont des composés tricycliques, comportant les furanocoumarines synthétisées par la fusion de deux hétérocycles (coumarine et furane) et les pyranocoumarine obtenues par la combinaison de deux hétérocycles (coumarine et pyrane) [11].

Nous donnons dans le **tableau I.2** des exemples des coumarines complexes.

**Tableau I.2:** Figures représentant les structures des furanocoumarines et pyranocoumarines[11].

furanocoumarine	Pyranocoumarine
	linéaire :
	angulaire :

## I.4- Propriétés physicochimiques des coumarines

Les propriétés physiques et chimiques des coumarines sont données dans les tableaux suivants :

**Tableau I.3** : Propriétés physiques de la coumarine [12].

Propriétés physiques	
Température de fusion	69 à 71 °C
Température d'ébullition	301.7 °C
Hydro Solubilité	1,9 g/l à 20°C
Masse volumiques	0,94 g/cm <sup>3</sup>
Point éclair	150 °C
Structure	Solide cristallisée
Couleur	Incolore
Saveur	Amère

**Tableau I.4** : Propriétés chimiques de la coumarine .

Propriétés chimiques	
Formule	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Masse molaire	146 ,1427± 0,0082 g/mol

## I.5- Usages des coumarines

La majorité des coumarines ainsi que leurs dérivés ont été minutieusement étudiés afin d'évaluer leurs impacts sur la santé humaine. Ils ont été trouvés utiles dans divers domaines, notamment dans le domaine thérapeutique.

### I.5.1- Usage dans l'agroalimentaire

Les coumarines ont été utilisées comme exhausteurs de goût pendant plusieurs années. Cependant, leur utilisation a été proscrite dans l'alimentation en raison de leur toxicité avérée et de leurs effets nocifs sur le foie [13].

### I.5.2-Usage dans la cosmétologie et le tabac

Les coumarines entre également dans la composition des bidis (des cigarettes indiennes) et des kreteks (des cigarettes indonésiennes aux clous de girofle) [14]. Elles sont également utilisées comme fixateurs et améliorants dans les parfums et sont ajoutées aux savons de toilette,

aux détergents et au dentifrice... [15].

### I.5.3- Usage chimique dans le domaine industriel

Les coumarines participent dans la fabrication de peintures, d'insecticides, d'encre, d'aérosol de caoutchouc et de matières plastiques pour masquer ou supprimer les odeurs désagréables [16].

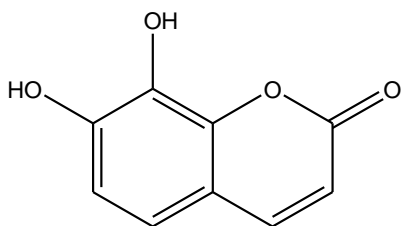
### I.5.4- Usage dans le domaine pharmaceutique

La coumarine et ses dérivés ont manifesté de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques, il a été démontré que l'activité de ces composés est influencée par les groupes fonctionnels qui y sont rattachés ainsi que leurs agencements [16-17]. Ces dérivés présentent diverses activités, par exemple l'activité anticoagulante dont le chef de file est la warfarine, l'activité anticancéreuse et hépatotrope, antibiotique [18], analgésique et anti-inflammatoire, anti-HIV [19], antimicrobienne [20], antidiabétique [21], ainsi que des propriétés neuroprotectrices [22].

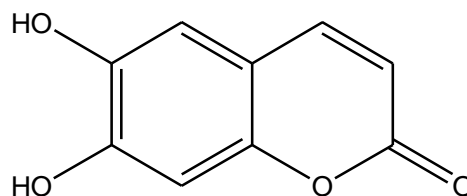
#### I.5.4.1-Activité antioxydante

La plupart des organismes vivants ont besoin d'oxygène pour leur survie. Cependant, l'oxygène peut engendrer des espèces qui lui sont réactives, également appelées ROS (espèces oxygénées réactives), qui sont des composés chimiques tels que les radicaux libres, les ions oxygénés et les peroxydes. Ils sont très réactifs chimiquement en raison de la présence d'électrons non appariés très réactifs, qui peuvent être nuisibles pour les cellules, en particulier pour les mitochondries [23].

Les composés coumariniques peuvent impacter la production et la capture des ROS et influencer les processus qui causent des dommages par ces mêmes espèces, à titre d'exemple la fraxétine, la daphnétine, l'esculétine et d'autres dérivés ont démontré leur efficacité à inhiber les systèmes enzymatiques de la lipooxygénase et de la cyclooxygénase [24]. Il est pareillement possible d'observer l'efficacité de certaines hydroxycoumarines dans la prévention des dommages photodynamiques, ce qui permet de réduire le processus du photovieillessement cutané [25].

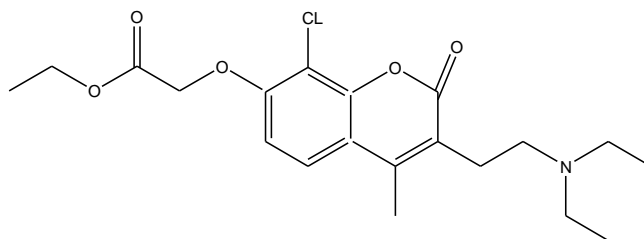


**Figure I.3 :** Structure de la daphnétine



**Figure I.4 :** Structure de l'esculétine

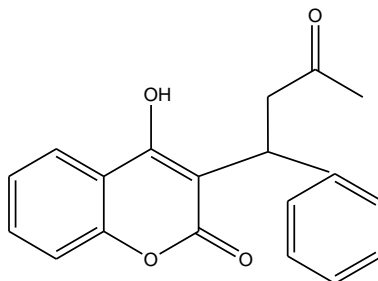




**Figure I.7 :** Structure générale de Cloricromène.

### I.5.4.4-Activité anticoagulante

En général, les remèdes anticoagulants sont employés pour prévenir la création ou l'arrêt du développement de caillots sanguins. À titre d'exemple, le coumaphène connu sous le nom de warfarine demeure l'anticoagulant coumarinique prépondérant grâce à son efficacité remarquable et sa pharmacocinétique satisfaisante [32-33].

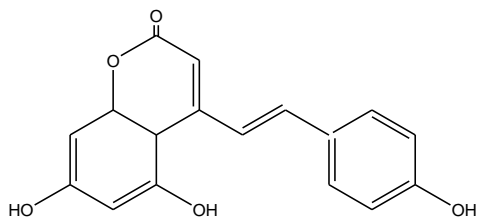


**Figure I.8 :** Structure de la warfarine

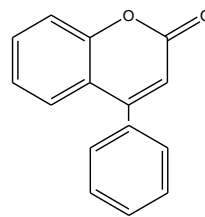
### I.5.4.5-Activité antivirale

Un virus est un organisme microscopique pathogène qui nécessite la pénétration dans une cellule vivante afin de se multiplier. Certains d'entre eux altèrent la fonctionnalité des cellules. Les antiviraux sont des substances qui perturbent le processus de reproduction d'un ou plusieurs virus, permettant ainsi de le ralentir, mais rarement de stopper une infection virale.

Des scientifiques espagnols ont examiné l'efficacité anti-VIH de onze substances dérivées de la 4-phénylcoumarine qu'ils ont extraites de l'espèce *Marilapluricostata*. Les données recueillies attestent que l'impact antiviral de ces substances pourrait être dû à l'inhibition d'une protéine régulatrice. En conséquence, ils pourraient être avantageux pour traiter l'infection par le VIH [34]. En outre, le composé 5,7,4'-trihydroxy-4-styrylcoumarine a été évalué pour son efficacité contre le virus de l'herpès simplex (HSV) [35].



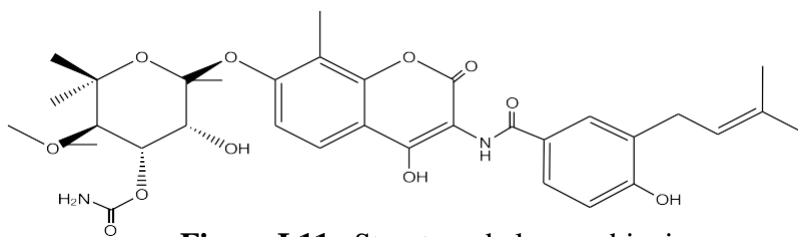
**Figure I.9** : Structure de 5,7,4'-trihydroxy-4-tyrylcoumarine .



**Figure I.10** : Structure de 4-phénylcoumarine .

### I.5.4.6-Activité antibactérienne

Le terme bactérie se réfère à des êtres vivants microscopiques et procaryotes, tandis que les agents antibactériens désignent des composés naturels ou artificiels qui sont utilisés pour éliminer ou inhiber la croissance de ces bactéries [36]. Sur ce fait Des propositions à base de coumarine telles que la Novobiocine, la Clorobiocine et la Novenammine ont été développées. Ces dernières ont une activité antibactérienne efficace contre les bactéries Gram positif, notamment les souches de staphylocoque résistantes à la méthicilline [37].



**Figure I.11** : Structure de la novobiocine.

### I.6- Les molécules hybrides

Récemment, la création de molécules hybrides est devenue l'un des domaines les plus captivants en chimie de synthèse et particulièrement dans le domaine pharmaceutique. Cette méthode consiste à combiner des fragments pharmacophores de différentes substances bioactives pour produire de nouveaux composés hybrides. Le couplage de différents dérivés de coumarine avec diverses molécules bioactives telles que le resvératrol, l'acide  $\alpha$ -lipoïque, les sulfonamides maléimides et la pyrazoline ont produit de nouvelles molécules hybrides, dotées de propriétés pharmacologiques vasorelaxantes, antioxydantes et antiagrégant-plaquettaires [38].

- [1]- OTMANI, Kenza et FETAYAH, Assia. Screening phytochimique et biologique des plantes à coumarine. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- [2]- CHERIHANE, Bentouhami, HAMED ZINEB, Ben, et IKRAM, Essebaa. Phytochimie et pharmacologie de *Rutachalepensis*. 2022. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- [3]- ARCHER, Alan W. Determination of cinnamaldehyde, coumarin and cinnamyl alcohol in cinnamon and cassia by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1988, vol. 447, p. 272-276.
- [4]- VENUGOPALA, KatharigattaNarayanaswamy, RASHMI, V., et ODHAV, Bharti. Revue sur les plombs coumariniques naturels pour leur activité pharmacologique. *Recherche BioMedinternationale*, 2013, vol. 2013.
- [5]- ROBERTS, John D. et CASERIO, Marjorie C. *Problemes/chimie organique moderne*. Ediscience, 1970.
- [6]- DE SECURITE, FICHE DE DONNEES. Evaluation des Effets Biologiques des Extraits Aqueux de Plantes Médicinales Seules et Combinées.
- [7]- SMYTH, RAMACHANDRAN, VN, et SMYTH, WF Une étude de l'activité antimicrobienne de coumarines naturelles et synthétiques sélectionnées. *Journal international des agents antimicrobiens*, 2009, vol. 33, n° 5, p. 421-426.
- [8]- FLOC'H, François, MAUGER, Frédéric, DESMURS, Jean-Roger, *et al.* Coumarin in plants and fruits: implications in perfumery. *Perfum. Flavor*, 2002, vol. 27, no 2, p. 32-36.
- [9]- VAN BEEK, Teris A., WILLIAMSON, Gary, WALTON, Nicholas J., et al. (ed.). *Chemicals From Plants: Perspectives On Plant Secondary Products*. World Scientific, 1999.
- [10]- COHEN, A. J. Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. *Food and cosmetics toxicology*, 1979, vol. 17, no 3, p. 277-289.
- [11]- BENAHMED, Merzoug et AKKAL, Salah. Contribution à l'étude phytochimique de deux plantes de la famille de deux Apiaceae. 2017.
- [12]- ROTICHROM, «Fiche de données de sécurité,» 10 02 2017.
- [13]- ABRAHAM, Klaus, WÖHRLIN, Friederike, LINDTNER, Oliver, et al. Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data. *Molecular nutrition & food research*, 2010, vol. 54, no 2, p. 228-239.
- [14]- LAKE, Brian G. et PRICE, Roger J. Evaluation of the metabolism and hepatotoxicity of xenobiotics utilizing precision-cut slices. *Xenobiotica*, 2013, vol. 43, no 1, p. 41-53.

- [15]- POLZIN, Gregory M., STANFILL, Stephen B., BROWN, Candace R., et al. Détermination de l'eugénol, de l'anéthole et de la coumarine dans la fumée de cigarette principale des cigarettes aux clous de girofle indonésiennes. *Toxicologie alimentaire et chimique*, 2007, vol. 45, n° 10, p. 1948-1953
- [16]- FYLAKTAKIDOU, Konstantina C., HADJIPAVLOU-LITINA, Dimitra J., LITINAS, Konstantinos E., et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/antioxidant activities. *Current pharmaceutical design*, 2004, vol. 10, no 30, p. 3813-3833.
- [17]- MAO, Pili Chih-Min, MOUSCADET, Jean-François, LEH, Hervé, et al. Modification chimique du dimère de coumarine et de l'activité inhibitrice de l'intégrase du VIH-1. *Bulletin chimique et pharmaceutique*, 2002, vol. 50, n° 12, p. 1634-1637
- [18]- KAYSER, Oliver. et KOLODZIEJ, Herbert. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta medica*, 1997, vol. 63, no 06, p. 508-510.
- [19]- KUCHERENKO, Alla, FLAVIN, Michael T., BOULANGER, William A., et al. Nouvelle approche pour la synthèse du ( $\pm$ )-calanolide A et son activité anti-VIH. *Lettres de tétraèdre*, 1995, vol. 36, n° 31, p. 5475-547
- [20]- AL-MAJEDY, Yasameen K., KADHUM, Abdul Amir H., AL-AMIERY, Ahmed A., et al. Coumarines : les agents antimicrobiens. *Revue systématique en pharmacie*, 2017, vol. 8, n° 1, p. 62.
- [21]- RANĐELOVIĆ, Sara et BIPAT, Robbert. Un examen des coumarines et des composés apparentés à la coumarine pour leur effet antidiabétique potentiel. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 2021, vol. 14, p. 11795514211042023.
- [22]- SRIKRISHNA, Devulapally, GODUGU, Chandraiah, et DUBEY, Pramod K. Une revue des propriétés pharmacologiques des coumarines. *Mini revues de chimie médicinale*, 2018, vol. 18, n° 2, p. 113-141
- [23]- THOMAS, Desmier. Les antioxydants de nos jours: définition et application. 2016. Thèse de doctorat. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges. France.
- [24]- ASIF, Mohammad. Pharmacological activities and phytochemistry of various plant containing coumarin derivatives. *Current Science Perspectives*, 2015, vol. 1, no 3, p. 77-90.
- [25]- SINGH, Rakesh K., LANGE, Thilo S., KIM, KyuKwang, et al. A coumarin derivative (RKS262) inhibits cell-cycle progression, causes pro-apoptotic signaling and cytotoxicity in ovarian cancer cells. *Investigational new drugs*, 2011, vol. 29, p. 63-72.
- [26]- HANAHAN, Douglas et WEINBERG, Robert A. Les caractéristiques du cancer. *Cellule*, 2000, vol. 100, n° 1, p. 57-70

- [27]- PIERCE, Benjamin A. Genetics: a conceptual approach. Macmillan, 2012.
- [28]-KOSTOVA, Irena. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents, 2005, vol. 5, no 1, p. 29-46.
- [29]- SINGH, Rakesh K., LANGE, Thilo S., KIM, KyuKwang, et al. A coumarin derivative (RKS262) inhibits cell-cycle progression, causes pro-apoptotic signaling and cytotoxicity in ovarian cancer cells. Investigational new drugs, 2011, vol. 29, p. 63-72
- [30]- KAUR GILL, Rupinder, KUMARI, Jyoti, et BARIWAL, Jitender. New 2-imino-2H-chromene-3 (N-aryl) carboxamides as potential cytotoxic agents. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2017, vol. 17, no 1, p. 85-92.
- [31]- HAN, Shulin, ZHOU, Vicki, PAN, Shifeng, et al. Identification des dérivés de la coumarine en tant que nouvelle classe d'inhibiteurs allostériques de MEK1. Lettres de chimie bioorganique et médicinale , 2005, vol. 15, n° 24, p. 5467-5473
- [32]- MATOS, Maria J., TERAN, Carmen, PEREZ-CASTILLO, Yunierkis, et al. Synthèse et étude d'une série de 3-arylcoumarines comme inhibiteurs puissants et sélectifs de la monoamine oxydase B. Journal de chimie médicinale , 2011, vol. 54, n° 20, p. 7127-7137
- [33]- EL-MAALI, Nagwa Abo. Analyse voltamétrique des médicaments. Bioélectrochimie , 2004, vol. 64, n° 1, p. 99-107
- [34]-BEDOYA, Luis M., BELTRÁN, Manuela, SANCHO, Rocío, et al. 4-Phénylcoumarines comme inhibiteurs de la transcription du VIH. Lettres de chimie bioorganique&médicinale , 2005, vol. 15, n° 20, p. 4447-4450.
- [35]- DETSI, Anastasia, KONTOGIORGIS, Christos, et HADJIPAVLOU-LITINA, Dimitra. Coumarin derivatives: an updated patent review (2015-2016). Expert opinion on therapeutic patents, 2017, vol. 27, no 11, p. 1201-1226.
- [36]-BENTLEY, Ronald et BENNETT, JW Qu'est-ce qu'un antibiotique? Revisité. Avancées en microbiologie appliquée , 2003, vol. 52, p. 303-332.
- [37]-SUZUKI, Tamotsu, TANAKA, Sayaka, YAMADA, Iwao, et al. Synthèse totale de l'aminonucléoside de la spcamycine. Lettres organiques , 2000, vol. 2, n° 8, p. 1137-1140.
- [38]- HALIT, Sabrina. Conception, synthèse et évaluation biologique de composés hétérocycliques azotés et oxygénés. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOULOU D MAAMERI TIZI OUZOU

**Chapitre II :**  
**Méthodes de la chimie quantique**

### II-1. Introduction

Les méthodes de calcul en chimie théorique, ont été développées dans le but de permettre le calcul et l'évaluation de certaines propriétés physico-chimique d'une molécule, en particulier son énergie, et de déterminer la géométrie ou la configuration des atomes d'une molécule et la recherche des conformations stables correspondantes. Il existe deux grandes familles de méthodes :

- **La Mécanique Moléculaire (MM)** basée sur les calculs de mécanique classique permettant de calculer l'énergie stérique d'un système. L'outil de base pour cette approche est le "**champ de force**"

- **La Mécanique Quantique (MQ)** basée sur la résolution de l'équation dite équation de Schrödinger [1]. La résolution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab-initio ou semi-empirique (ex : CNDO, PM3). Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien simplifié faisant appel à des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. Il y a une autre façon de résoudre l'équation de Schrödinger, qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), utilisant la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique, actuellement, elle est très utilisée.

### II-2. Equations et principes fondateurs

#### II-2-1. Equation de Schrödinger

La chimie quantique est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger [2] afin de déterminer l'énergie et la fonction d'onde d'une molécule. L'équation de Schrödinger indépendante du temps pour une molécule s'écrit

$$\hat{H}_{TOT}\Psi_{TOT}(r, R) = E_{TOT}\Psi_{TOT}(r, R) \quad (1)$$

$\hat{H}$  est l'opérateur Hamiltonien

$E$  est l'énergie totale de la molécule

$\Psi$  est la fonction d'onde

$r$  et  $R$  définissent les coordonnées des électrons et des noyaux, respectivement.

L'opérateur hamiltonien total de la molécule,  $\hat{H}$  s'écrit comme la somme des énergies cinétiques

et potentielles des noyaux et des électrons

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{T}_N + T_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (2)$$

Soit en unité atomique :

$$\hat{H}_{TOT} = -\sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} - \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} - \sum_i^N \sum_A^n \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^n \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^N \sum_{A<B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3)$$

$$\hat{T}_N = \sum_A^N \frac{\nabla_A^2}{2M_A} \quad \text{Energie cinétique des N noyaux de masse } M_A$$

$$\hat{T}_{Ne} = \sum_i^n \frac{\nabla_i^2}{2} \quad \text{Energie cinétique des n électrons}$$

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_i^N \sum_A^n \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad \text{Energie potentielle attractive noyaux-électrons}$$

$$\hat{V}_{ee} = -\sum_i^n \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Energie potentielle répulsive électrons-électrons}$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_A^N \sum_{A<B}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad \text{Energie potentielle répulsive noyaux-noyaux}$$

Avec N, le nombre total d'électrons, i et j, les indices des électrons, M le nombre total de noyaux, A et B les indices des noyaux. La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes hydrogénoïde. Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à des approximations [3].

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- **L'approximation non relativiste** consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

- **L'approximation de Born - Oppenheimer (BO)** [4] : Il s'agit de la première approximation de la chimie quantique. Les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons, et se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons ; dans ces conditions, pour une position donnée de l'ensemble des noyaux, les électrons ajustent leurs positions. Ainsi, le terme d'énergie cinétique des noyaux  $T_N$  peut être négligé. Donc :  $\hat{T}_N = 0$

Ce qui conduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique ;

avec : H électronique =  $T_E + T_{EN} + V_{EE}$ , appelé Hamiltonien électronique .

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique et l'équation à résoudre est de la forme :

$$H_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} = E_{\text{elec}} \Psi_{\text{elec}} \quad (5)$$

### II-3. Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques [5] sont des méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes ab-initio, les méthodes semi-empiriques négligent une grande partie des intégrales, en les corrélant à des données expérimentales [6] (c'est à dire une partie des calculs nécessaires aux calculs Hartree-Fock est remplacé par des paramètres ajustés sur des valeurs expérimentales (l'hamiltonien est toujours paramétré)). Ces méthodes ne considèrent que les électrons de valence, on trouve un grand nombre de méthodes :

Les méthodes semi empiriques les plus utilisées sont MNDO (Modified Neglect of Diatomic Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1): et PM3 (Parametric Method 3) [7]

- **La méthode MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)**

Proposée par Dewar et Thiel en 1977 est basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués

- **La méthode(AM1)** La méthode AM1, développée par Dewar en 1985, est la plus utilisée et donne souvent de très bons résultats pour un temps de calcul très réduit par rapport aux méthodes ab initio.

- **La Méthode (PM3)** PM3 développée par Stewart, qui est une paramétrisation de la méthode AM1; PM3 a été paramétrée pour plusieurs éléments principaux et quelques métaux de transition, dernièrement, ces méthodes commencent à introduire un traitement des électrons d : méthodes AM1/d, PM3/d... La méthode PM3 se diffère de AM1 seulement par les valeurs des paramètres, La méthode **PM6** est une version améliorée de la méthode PM3 introduite par Stewart en 2005.

### II-4. Méthode ab-initio

Les calculs sont généralement plus complexes, nécessitant de gros moyens informatiques. Les calculs ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post-Hartree Fock) utilisant la fonction d'onde pour décrire le système quantique, soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT) qui utilise la densité électronique. Le principal avantage de la DFT est l'économie du temps de calcul et la qualité des résultats obtenus.

#### II-4-1. Méthode de Hartree-Fock (méthode basée sur la fonction d'onde)

La méthode de Hartree-Fock [8] est une méthode plus élaborée, donc plus complexe pour résoudre les équations qui en découlent, par rapport à la méthode de Hückel ou les méthodes semi-empiriques. On sait que le déterminant de Slater représente correctement la fonction d'onde d'un système composé de N électrons, dans l'approximation orbitalaire où les

spin-orbitales sont mono-électroniques :

$$\Phi_e(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{M!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{x}_1) & \phi_1(\vec{x}_2) & \dots & \phi_1(\vec{x}_M) \\ \phi_2(\vec{x}_1) & \phi_2(\vec{x}_2) & \dots & \phi_2(\vec{x}_M) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_N(\vec{x}_1) & \phi_N(\vec{x}_2) & \dots & \phi_N(\vec{x}_M) \end{vmatrix} \quad (6)$$

avec  $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$

L'énergie totale s'écrit :

$$E = \sum_k \langle \chi_k(1) | H_{el}(1) | \chi_k(1) \rangle + \sum_k \sum_{l>k} \left[ \left\langle \chi_k(1) \chi_l(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(1) \chi_l(2) \right\rangle - \left\langle \chi_k(1) \chi_l(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_k(2) \chi_l(1) \right\rangle \right] \quad (7)$$

La minimisation de cette énergie totale conduit aux équations de Hartree-Fock. Ces équations définissent un opérateur F, appelé Hamiltonien de Hartree-Fock, qui vérifie la relation:

$$F(1) = H_{el}(1) + \sum_i [J_i(1) - K_i(1)] \quad (8)$$

où l'on définit : -  $J_i(1)$  : opérateur coulombien tel que :  $J_i(1) = \int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_i(2) d\tau_2$

Les intégrales  $J_{ij}$  appelées intégrales coulombiennes qui représentent les termes classiques (électrostatiques) de répulsion électronique entre les électrons i et j

-  $K_i(1)$ : opérateur d'échange tel que :  $K_i(1) \chi_k(1) = \chi_k(1) \int_{(2)} \chi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_k(2) d\tau_2$  (9)

les intégrales  $K_{ij}$  dites d'échange sont la conséquence directe de l'antisymétrie de la fonction d'onde  $\Psi$  qui correspond à l'échange des deux électrons contenus dans les deux orbitales, et qui n'a pas d'interprétation en mécanique classique.

On obtient finalement :  $E = \sum_k e_k - \sum_k \sum_{l>k} [\langle \chi_k | J_l | \chi_k \rangle - \langle \chi_k | K_l | \chi_k \rangle]$  (10)

En appliquant le principe variationnel, la meilleure fonction d'onde décrivant le système doit être celle qui correspond à un minimum de l'énergie. L'écriture de cette condition d'extremum de l'énergie par rapport à chaque spin-orbitale conduit à un ensemble d'équations appelées équations de Hartree-Fock, comme indiqué ci-dessus, de la forme:

$$\hat{F} \chi_k = e_k \chi_k \quad (11)$$

et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se trouvent des spin-orbitales permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. Dans le cas d'un système multiélectronique à couche

fermées, c'est-à-dire comportant des orbitales occupées par 2 électrons, les équations de Hartree-Fock peuvent alors se simplifier en équation de Roothaan [8] :

$$\sum_t C_{ti} [F_{tk} - e_i S_{tk}] = 0 \quad (12)$$

avec :

$$\Phi_i = \sum_t^N C_{ti} \phi_t \quad (13)$$

$$S_{tk} = \langle \phi_t | \phi_k \rangle \quad (14)$$

Ces équations de Roothaan peuvent se simplifier sous forme matricielle :

$$F.C = S.C.e \quad (15)$$

#### II-4-2. Les méthodes post Hartree-Fock :

Dans la théorie Hartree-Fock, l'énergie la plus basse pouvant être obtenue est  $E_{HF}$ , c'est la limite Hartree-Fock. Or, cette théorie est approximative où l'énergie de corrélation des électrons n'est pas prise en compte. Les électrons de spin opposés (particulièrement ceux situés dans des orbitales ayant des parties spatiales similaires) exercent, en effet, les uns sur les autres des forces répulsives dépendant de leurs positions instantanées. Or, dans le modèle des particules indépendantes de Hartree-Fock, cet effet est en partie négligé puisque l'on suppose que chaque électron se trouve dans le champ moyen créé par tous les autres. La contribution à l'énergie totale de cette interaction inter électronique d'origine quantique est faible, mais elle devient importante lorsque de petites différences d'énergie doivent être calculées. L'approximation de Hartree-Fock donne la meilleure représentation d'une fonction d'onde décrite par un seul déterminant de Slater. Cependant étant donné que les électrons interagissent relativement à un champ moyen alors l'énergie calculée n'est pas très précise, elle ne représente qu'environ 99% de l'énergie totale. La différence c'est-à-dire environ 1% restant, porte le nom de l'énergie de corrélation.

$$E_{corr} = E_{exact} - E_{HF}$$

Cette énergie est toujours négative puisque le principe vibrationnel assure que l'énergie  $E_{HF}$  est toujours supérieure à  $E_{exact}$ . Pour récupérer cette énergie de corrélation, on a recours aux méthodes dites de post-HF.

Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique :

- Les méthodes vibrationnelles telles que l'interaction de configuration (CI), l'interaction de configuration multi référence (MRCI) et la méthode du champ auto cohérent multi-configurationnelle (MCSCF).

- Les méthodes de perturbation telles que la méthode de Møller Plesset (MBPT) et la

méthode de clusters couplés (CC).

## II-5. Déterminant de Slater [9]

### II-5-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli [10]

Le fait, qu'il existe un quatrième nombre quantique  $m_s$  dû à l'existence du spin de l'électron, où  $m_s$  ne peut prendre que 2 valeurs:  $+1/2$  et  $-1/2$ . Donc tout électron dans le cas d'un atome hydrogénoïde est caractérisé par l'ensemble de ses quatre nombres quantiques  $n, l, m, m_s$ . La propriété fondamentale est que deux électrons ne peuvent avoir les mêmes valeurs des quatre nombres quantiques : c'est le principe d'exclusion de Pauli (deux électrons peuvent occuper une même orbitale atomique si et seulement si ils ont des spins opposés). Toute orbitale atomique est repérée par les trois nombres quantiques  $n, l, m$ . avec la prise en compte du postulat de Pauli, elle ne peut décrire plus de deux électrons (une orbitale ne peut être occupée que par deux électrons au maximum) : ces deux électrons auront une valeur de spin différente. L'un des électrons aura un spin  $+1/2$  et l'autre électron un spin  $-1/2$ . D'où la représentation habituelle : spins « up and down » pour deux électrons dans une OM (flèches vers le haut/bas pour les électrons). Compte tenu de l'indiscernabilité des électrons, le principe de Pauli impose que la fonction d'onde électronique d'un système composé de plusieurs électrons doit être antisymétriques on permute les numéros de deux électrons, soit :

$$\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_i, \vec{x}_j, \dots, \vec{x}_n) = -\Phi_e = (\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_j, \vec{x}_i, \dots, \vec{x}_n)$$

où  $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$ , par convention la notation  $\vec{x}_k = (\vec{r}_k, \sigma_k)$  est le vecteur qui contient la position  $\vec{r}_k$  de l'électron  $k$  dans l'espace et la valeur de son spin  $\sigma_k$ .

### II-5-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM)

La fonction d'onde est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater construit à partir de spin-orbitales. Pour les molécules, la fonction d'onde moléculaire est construite comme un déterminant de Slater basé sur des fonctions moléculaires. C'est ce que l'on appelle : LCAO-MO Linear Combination of Atomic Orbitals – Molecular Orbitals. La méthode LCAO-MO peut être employée efficacement pour déterminer la structure électronique (fonction d'onde et énergie). On identifie les orbitales atomiques de chaque atome de la molécule qui peuvent contribuer aux formations d'orbitales moléculaires (ce choix est basé principalement sur les symétries des orbitales et leurs énergies, qui toutes deux doivent être compatibles), et on écrit la fonction d'onde moléculaire comme une combinaison linéaire de ces orbitales atomiques. On applique le principe variationnel pour déterminer les coefficients de la combinaison linéaire. On obtient alors les orbitales moléculaires (OM) du système et leurs énergies. Il s'agit alors de remplir les OM par les électrons (occupations possibles, 0, 1 et 2 électrons au maximum), et la

fonction d'onde totale du système est connue par ce remplissage d'OM. L'énergie est la somme des énergies des OM remplies, somme pondérée par les taux d'occupation des OM (0, 1 ou 2). Pour des molécules poly-atomiques quelconques et de taille importante, cela devient impossible à réaliser, et l'on passe aux calculs de Chimie Quantique dans la représentation Hartree-Fock ou Fonctionnelle de la densité (DFT), pour les méthodes élaborées. Des méthodes simplifiées comme Hückel ou semi-empiriques sont également employées. Les calculs sont réalisés numériquement.

### **II-5-3. Les bases d'orbitales atomiques [11]**

#### **Orbitales de type Slater (STO) [12]**

La base initialement employée dans les calculs de Chimie Quantique est la base des orbitales de Slater, appelée Slater Type Orbital (STO).

On devrait optimiser les coefficients de l'expansion ainsi que les valeurs de l'exposant  $\zeta$ . Mais c'est un énorme travail. Dans la pratique, les exposants  $\zeta$  ont été optimisés pour les différents atomes individuellement et restent fixés à ces valeurs.

Par la suite les différentes intégrales à calculer avec ce type d'orbitales sont difficiles à évaluer. C'est pourquoi ces orbitales ont été substituées par d'autres types de bases, notamment la base des fonctions gaussiennes, qui permettent de simplifier les expressions mathématiques à évaluer, telles que les intégrales etc...

#### **Orbitales de type gaussiennes (GTO) [13]**

On note les orbitales gaussiennes avec GTO pour Gaussian Type Orbital :

Les GTO sont très différentes des STO pour les petites distances  $r$ . C'est le défaut lié à ce type d'orbitales pour décrire correctement les liaisons chimiques à l'aide de ces fonctions gaussiennes. Une fonction de Slater peut s'écrire comme une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes. On dit que l'on ajuste une fonction de Slater par une combinaison de fonctions gaussiennes, suivant diverses combinaisons. On parle alors de STO-1G, STO-2G, STO-3G, STO-6G, où l'on a respectivement  $N = 1$ ,  $N = 2$ ,  $N = 3$  et  $N = 6$  pour l'ajustement. On sait que  $N = 3$  donne de bons résultats et  $N = 6$  d'excellents résultats.

#### **Bases STO-NG (N=1, 3, 6) [14]**

Ces bases d'orbitales ont été très populaires dans les années 80. Un problème de ces bases est que l'exposant  $\zeta$  des gaussiennes est fixé quelle que soit la valeur de  $n$ . Pour régler ce problème, il faut permettre d'ajuster la forme des orbitales atomiques. Pour cela, l'orbitale atomique est sous forme d'une somme de deux fonctions STO qui diffèrent l'une de l'autre par leur exposant  $\zeta$ . Les bases générées de cette façon sont notées double-zeta. En général, on représente seulement les orbitales de valence de cette manière, alors que les orbitales de cœur conservent

une représentation à une seule fonction STO. On parle alors de base split-valence.

Notation employée : N –MPG :

- N est le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour décrire les orbitales de cœur.
- – signifie split-valence c'est à dire traitement différent des orbitales de cœur et de valence
- M et P désignent le nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour ajuster les STO.
- G désigne une gaussienne

Par exemple : la base 6–31G est très populaire Pour un Carbone ( $1s^2 2s^2 2p^2$ ) :

- 6 gaussiennes sont utilisées pour décrire l'orbitale de cœur  $1s$
- (–) signifie split-valence : les orbitales de valence  $2s$  et  $2p$  sont représentées par une paire  $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$  et  $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$
- 3 gaussiennes sont employées pour ajuster  $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_1)$
- 1 gaussienne est employée pour ajuster  $\phi_{\text{STO}}(r, \zeta_2)$

Si l'on ajoute un astérisque à la fin de la notation (Ex : 6–31G\*) : on ajoute des termes de polarisation, qui vont permettre de tenir compte des distortions des orbitales lorsque les atomes s'approchent les uns des autres.

On ajoute ainsi des orbitales  $2p$  à des orbitales  $2s$  afin d'éliminer le caractère isotrope sphérique de l'orbitale  $2s$ , ou bien on ajoute des orbitales  $3d$  aux orbitales  $2p$  pour donner des formes asymétriques, etc ..., quand on utilise un seul astérisque cela signifie que les orbitales de polarisation concernent tous les atomes à l'exception de l'hydrogène, pour l'inclure il faut rajouter un deuxième astérisque. On définit une base double-Zeta (triple ou quadruple Zeta) où chaque orbitale atomique est représentée par deux (trois, quatre) fonctions gaussiennes contractées.

### II-6. Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Fonctionnelle Theory, DFT)

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité, on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT, est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de donner une relation entre la densité électronique et l'énergie [16]. La DFT a véritablement été relancé avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [17], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

### II-6-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn

Le formalisme de base de la DFT est basé sur le théorème de Hohenberg-Kohn (1964) [1]. Cette approche s'applique pour tout système à plusieurs particules en interaction évoluant dans un potentiel externe. Elle repose sur deux théorèmes :

**Théorème 1:** La densité électronique  $\rho(r)$  est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque. En d'autres termes, il existe une correspondance biunivoque entre la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(r)$  et le potentiel externe  $V_{ext}(r)$  et donc entre  $\rho_{fond}(r)$  et la fonction d'onde de l'état fondamental  $\Psi_{fond}$

$$E = E_{\rho_{fond}} = F_{HF\rho_{fond}} + \int V_{en}(r)\rho(r)dr \quad (16)$$

Avec :  $F_{HK}[\rho_{fond}] + T[\rho] + V[\rho]$

(17)

$F_{HK}[\rho_{fond}]$  : La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn.

$T[\rho]$  : L'énergie cinétique

$V[\rho]$  : L'interaction électron-électron

Nous savons que la densité électronique de l'état fondamental est suffisante pour obtenir toutes les propriétés de cet état mais comment savoir si une densité quelconque est celle de l'état fondamental ? Ceci est l'objet du deuxième théorème de Hohenberg et Kohn.

**Théorème 2 :** Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Ce théorème se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique :

$$\frac{\partial E[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} = 0 \quad (18)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel  $V_{ext}(r)$  est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental. En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe  $V_{ext}$  peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système  $E(r)$  atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique

est celle de l'état fondamental. Comme décrit plus haut, la théorie DFT est au stade des équations de Kohn-Sham, une théorie parfaitement exacte (mises à part l'approximation de Born-Oppenheimer et les approches numériques discutées précédemment) dans la mesure où la densité électronique qui minimise l'énergie totale est exactement la densité du système de  $N$  électrons en interaction. Cependant, la DFT reste inapplicable car le potentiel d'échange-corrélation (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Il est donc nécessaire d'approximer le potentiel d'échange-corrélation.

### II-6-2. Approximation utilisées en DFT

#### II-6-2-1. Approximation de la densité local (LDA)

Dans un seul cas modèle, celui du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal). Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme et la fonctionnelle d'échange-corrélation est de la forme :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} \quad (19)$$

Son extension aux systèmes sans contrainte de spin (unrestricted) prend le nom de LSD (Local Spin Density). La fonctionnelle d'échange-corrélation distingue les densités  $\alpha$  et  $\beta$  sous la forme :

$$E_{XC}^{LSD}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad (20)$$

Ces approximations fournissent souvent d'assez bonnes propriétés moléculaires (géométrie, fréquences), mais conduisent généralement à de très mauvaises données énergétiques telles que l'énergies de liaison etc.

#### II-6-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA)

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient, de la forme générale :

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) d\vec{r} \quad (21)$$

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où

finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF peut traiter correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides, basées sur une combinaison empirique de ces énergies ; avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) qui conduit à la fonctionnelle B3LYP, utilisant la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

### II-6-3. Les fonctionnelles d'échange:

Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [18] et de Perdew et Wang (PW86, PW91) [19]. Ces derniers auteurs développent la densité d'énergie d'échange à partir de la densité d'énergie d'échange **LSDA** pondérée par une fonction  $F(\rho, \nabla\rho)$  telle que:

$$\varepsilon_x^{PW86} = \varepsilon_x^{LSDA} F(x) \quad (22)$$

avec 
$$F(x) = (1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{\frac{1}{5}} \quad (23)$$

et 
$$x = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (24)$$

a, b, c sont des constantes ajustées.

La fonctionnelle d'échange de Becke (B88) est quant à elle, l'énergie d'échange LSDA corrigée par un terme qui permet de rendre compte d'un bon comportement asymptotique de la densité

selon 
$$\varepsilon_x^{B88} = \varepsilon_x^{LSDA} - b\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x} \quad (25)$$

$\beta$  est un paramètre qui est déterminé par fitting à partir de données atomiques.

D'autres fonctionnelles d'échange tel que celle de Perdew et Wang (PW91) et de Becke et Roussel (BR) ont été également développées.

### II-6-4. Les fonctionnelles de corrélation

Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (BP86) [20], de Lee, Yang et Parr (LYP) [21] et de Perdew et Wang (PW91) [22]. La plus populaire est celle de Lee, Yang et Parr (LYP) qui a pour forme:

$$E_c^{LYP} = -a \int \frac{\rho}{1 + d\rho^{-1/3}} dr - ab \int \omega \rho^2 \left[ C_F \rho^{8/3} + |\nabla\rho|^2 \left( \frac{5}{12} - \delta \frac{7}{12} \right) \right] - \frac{11}{24} \rho^2 |\nabla\rho|^2 dr \quad (26)$$

$$\text{où } \omega = \frac{\exp(-c\rho^{-1/3})}{1+d\rho^{-1/3}} \rho^{-1/3} \quad (27)$$

$$\delta = c\rho^{1/3} + \frac{d\rho^{-1/3}}{1+d\rho^{-1/3}} \quad (28)$$

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (29)$$

et  $a=0.04918$ ,  $b=0.132$ ,  $c=0.2533$ ,  $d=0.349$ .

Perdew et Wang ont aussi proposé une autre fonctionnelle de corrélation sous le nom PW91 à partir de la fonctionnelle VWN :

$$E_c^{PW91} = \int \rho [\varepsilon_c(r_s) + H_1(t, r_s) + H_0(t, r_s)] \quad (30)$$

où  $r_s$  est définie dans l'expression suivante :

$$\frac{1}{\rho} = \frac{4}{3} \pi r_s^3 \quad (31)$$

$t$  : gradient réduit définie dans :

$$S = \frac{\Delta\rho}{2K_f\rho} \quad (32)$$

$$\text{avec } t = \frac{|\nabla\rho|}{2g\rho K_s} \quad (33)$$

$$g = \frac{(1+\xi)^{2/3} + (1-\xi)}{2} \quad (34)$$

$$K_s = \left( \frac{4K_F}{\pi} \right)^{1/2} \quad (35)$$

$$H_0 = g^3 \frac{\beta^2}{2\alpha} \text{Ln} \left[ 1 + \frac{2\alpha}{\beta} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2t^4} \right] \quad (36)$$

$$H_1 = \nu g^3 t^2 [C_c(r_s) - C_c(0) - 3C_x/7] \exp \left[ 100g^4 \frac{K_s^2}{K_F^2} t^2 \right] \quad (37)$$

$$A = \frac{2\alpha}{\beta} \frac{1}{\exp(-2\alpha\varepsilon_c(r_s)/g^3\beta^2 - 1)} \beta \quad (38)$$

avec:  $\alpha = 0.09$ ,  $\beta = \nu C_c(0)$ ,  $\nu = (16/\pi)(3\pi^2)^{1/3}$ ,  $C_c(0) = 0.004235$ ,  $C_x = -0.001667$

Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières énergétique par rapport à l'approximation locale LDA. Les approximations LDA et GGA ont été développées essentiellement dans les années

1960-1980. Depuis, de nouvelles fonctionnelles ont été proposées, dans le but de dépasser les limites des approximations énoncées ci-dessus. Il y'a ensuite introduction des méthodes hybrides qui ont comme but de corriger les défauts des approximations LDA et GGA. Ce sont les fonctionnelles qui ont le plus de succès auprès des utilisateurs, les plus utilisées étant les fonctionnelles B3LYP et PBE.

### II-6-5. Les fonctionnelles hybrides [23-24]

Les fonctionnelles dites «hybrides »sont basées sur le formalisme de la connections adiabatique [23], dont le principe est d'utiliser l'énergie d'échange de Hartree-Fock dans le formalisme de Kohn-Sham. La formule de la connections adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham:

$$E_{xc} = \langle \Psi_\lambda | V_{xc}(\lambda) | \Psi_\lambda \rangle \quad (39)$$

$\lambda$  appelé paramètre de couplage qui prend:

- la valeur 0 pour un système d'électrons non interagissant entre eux (l'énergie de corrélation est nulle et le terme d'échange est celui de Hartree Fock).
- la valeur 1 pour un système complètement interagissant.

Et  $E_{xc}$  est prise comme une moyenne des deux valeurs extrêmes:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} \langle \Psi_0 | V_{xc}(\lambda) | \Psi_0 \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi_1 | V_{xc}(\lambda) | \Psi_1 \rangle \quad (40)$$

La première fonctionnelle de ce type qui a été proposé par Becke contient à 50% d'échange HF; et c'est la fonctionnelle "half and half" [25]; le deuxième terme est l'énergie d'échange-corrélation donné par l'approximation LSDA:

$$E_{xc} = \frac{1}{2} E_x^{exactHF} + \frac{1}{2} (E_x^{LSDA} + E_c^{LSDA}) \quad (41)$$

Ces fonctionnelles qui présentaient l'inconvénient de contenir une trop forte proportion d'échange HF ont été améliorées par l'utilisation des fonctionnelles GGA associés à l'énergie d'échange HF, ont donné naissance à la fonctionnelle connue sous le nom B3LYP. Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Par selon :

$$E_{xc}^{B3LYP} = aE_x^{exactHF} + (1-a)E_x^{LSDA} + b\Delta E_x^{B88} + E_c^{VWN} + c\Delta E_x^{LYP} \quad (42)$$

a, b, c sont les trois paramètres ajustés sur l'expérience. Cette fonctionnelle est très populaire, et

qui donne des résultats très appréciables comparables à l'expérience.

Une autre fonctionnelle de même type, élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [24] qui est très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitations électroniques. Peu coûteuses en temps calcul et donnant des résultats de même qualité ou de qualité meilleure que les méthodes HF, utilisée pour traiter des systèmes contenant des métaux de transitions [26].

$$E_x^{PBE} = \int \rho(r) \varepsilon_x^{unif}(\rho) F_x^{PBE}(s) dr \quad (43)$$

où  $\varepsilon_x^{unif}(\rho)$  est la densité d'énergie d'échange du gaz uniforme d'électron, et  $F_x^{PBE}(s)$  est le facteur d'échange de la **PBE**

$$F_x^{PBE}(s) = 1 + k - \frac{k}{1 + \frac{\mu s^2}{k}} \quad (44)$$

L'énergie de corrélation PBE est donnée par:

$$E_c^{PBE} = \int \rho(r) [\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi) + H(r_s, \xi, t)] dr \quad (45)$$

où  $\varepsilon_c^{unif}(r_s, \xi)$  est la densité d'énergie de corrélation du gaz uniforme d'électron

$H(r_s, \xi, t)$  est la fonction qui prend en compte la contribution du gradient de l'énergie de corrélation.

$$r_s = (3/4\pi\rho(r))^{1/3} \quad (46)$$

$$\xi = (\rho_\uparrow(r) - \rho_\downarrow(r)) / \rho(r) \quad (47)$$

$$t = \frac{|\nabla\rho(r)|}{2\phi k_s \rho(r)} \quad (48)$$

avec 
$$\phi(\xi) = [(1 + \xi)^{2/3} + (1 - \xi)^{2/3}] / 2 \quad (49)$$

$$k_s = \sqrt{4k_F / \pi} \quad (50)$$

$\rho_\uparrow$  et  $\rho_\downarrow$  sont les nombres de densité de spin haut et spin bas.

- [1]- Master de chimie 1<sup>ère</sup> année initiation à la modélisation moléculaire octobre 2008.
- [2]- SCHRÖDINGER, Erwin. SCHRÖDINGER 1926C. *Annalen der Physik*, 1926, vol. 79, p. 734.
- [3]- Fabienne BESSAC Etude théorique de gros systèmes : analyse de liaison et modélisation le 17 décembre 2004.
- [4]- PRICE, Stephen D. et ROITHOVÁ, Jana. Multiply charged ions in the gas phase. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2011, vol. 13, no 41, p. 18251-18252.
- [5]- (a) STEWART, James JP. Semiempirical molecular orbital methods. *Reviews in computational chemistry*, 2007, vol. 1, p. 45-81.
- (b) Lipkowitz Kenny B and Boyd Donald B, VCH : New York, 1990, Chapter 2, 45–81.]
- (c) [Lipkowitz Kenny B. and Boyd Donald B. ed., VCH: New York, 1991; Chapter 8, 313–365.]
- [6]- Parr RJ, *J ChemPhys*, 1952, 20: 239]
- [7]- Stewart James JP, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10: 209-220.
- [8] - a – Clemens Carl Johannes. Roothaan, *Rev, Mod. Phys.*, 23, 69, 1951.
- b – Hall George, G, *Proc. Roy. Soc, A105*, 541, 1951.
- [9] - a- Slater John, C, *Phys. Rev.*, 34, 1293, 1929,
- b- Slater John, C, *Phys. Rev.*, 35, 210, 1930,
- [10] – Rivail Jean-Louis., *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, inter-Editions/Editions du CNRS: Paris, 1989.
- [11] – Hehre William J, Radom Leo, p. R. Schleyen, Pople John A, 'Ab initio MO theory' John Wiley and Sons, New York. p66, 1986,
- [12] – Slater John C, *Phys. Rev.* 36, 57, 1930.
- [13] - Boys, S. Francis *Prod. R. Soc. A100*, 542, 1950
- [14] - a – Huzinaga Sigeru. *Chem. Phys.*, 42, 1293, 1965,
- b - O-OHATA, Kiyosi, TAKETA, Hiroshi, et HUZINAGA, Sigeru., *J. Phys. Soc, Japan*, 21, 2306, 1966.
- c – Huzinaga Sigeru and Sakai Yoshio, *J. Chem. Phys.*, 50, 1371, 1969.
- d – Huzinaga Sigeru and Arnaud Christian, *J. Chem, Phys.*, 52, 2224, 1970.

- [15] - a - CADE, Paul E, WAHL, Arnold C, J.Chem.Phys., 44,1973,1966.  
b - AHLRICHS, R., DRIESSLER, F., LISCHKA, H and V.Staemmler, J.Chem.Phys., 62,1235,1975.
- [16]- (a) PARR Robert G. and YANG Weitao. « Density Functional Theory », Oxford University Press,(1989).  
(b) BARTOLOTTI, Libero J. et FLURCHICK, Ken. Comput. Chem., 7, (1996), 187.  
(c) Amant. St., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 217.  
(d) Ziegler Tom., Chem. Rev., 91, (1991), 651.  
(e) BAERENDS, Evert Jan et GRITSENKO, Oleg V. Phys. Chem., 101, (1997), 5383.
- [17]- HOHENBERG Pierre. and KOHN Walter., Phys. Rev., 136, (1964), B846.
- [18] - BECKE Axel.D. Phys. Rev. A 38, 3098, 1988.
- [19] – PERDEW John P. Electronic Structure of Solids '91, P. Ziesche and H. Eschrig, AkademieVerlag, Berlin, 1991
- [20] - PERDEW John P. Phys. Rev. B 33,8822, 1986.
- [21] - Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 37,785,1988.
- [22] - PERDEW John P and Ywang, Phys.Rev.B 45, 13244 1992.
- [23] -BECKE, Axel.D. Phys. Rev. A 98,1372, 1993.
- [24] - a- PERDEW John P.; BURKE, Kieron.; Ernzerhof M. Phys. Rev. Lett. 77, 3865, 1996.b- PERDEW John P.; BURKE, Kieron.;Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett. 78, 1396, 1997.
- [25] -BECKE, Axel.D. Phys. Rev. A 98, 5648,1993.
- [26] - STEPHENS Philip J., DEVLIN James F., CHABALOWSKI C ary F., Frisch, M..J.J.Phys, Chem.98;11623,1994.

**Chapitre III :**  
**Résultats et discussion**

### III.1-Introduction

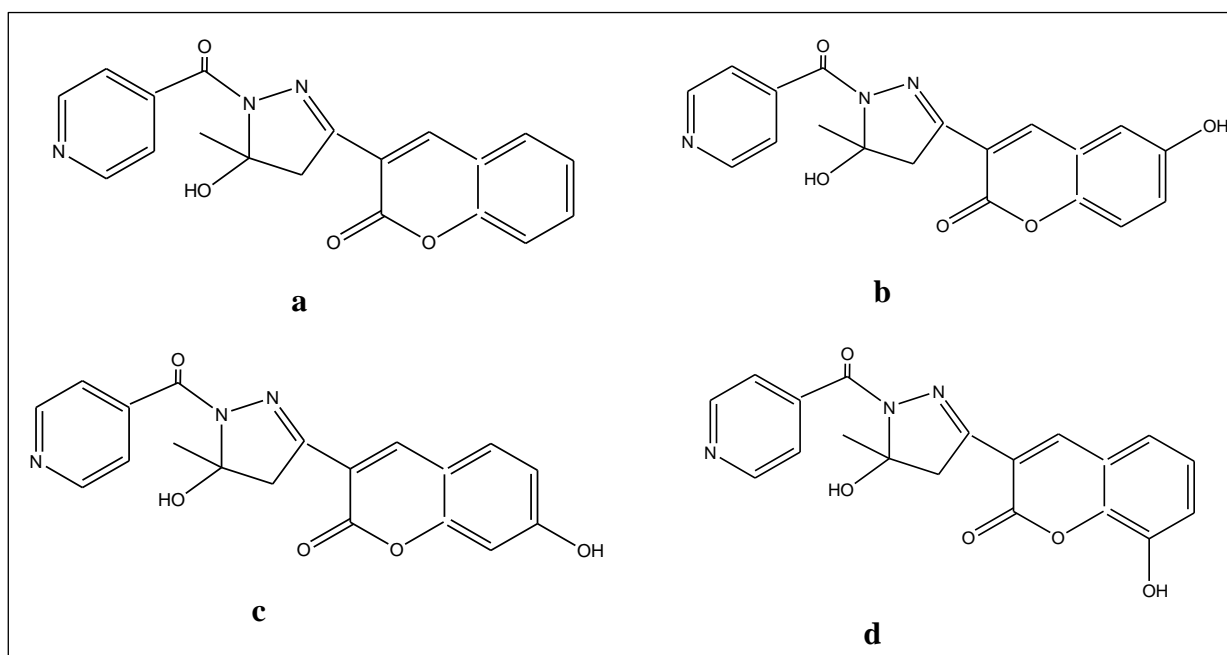
Les coumarines, les pyrazolones et les pyrazolines possèdent diverses activités biologiques. L'utilisation de ces composés dans le domaine pharmacologique ainsi que leurs dérivés que l'on peut obtenir par la méthode d'hybridation moléculaire donne lieu à une large sélection de molécules hybrides ayant des propriétés pharmaceutiques intéressantes, comprenant deux ou plusieurs pharmacophores [1].

### III.2-Les composés étudiés

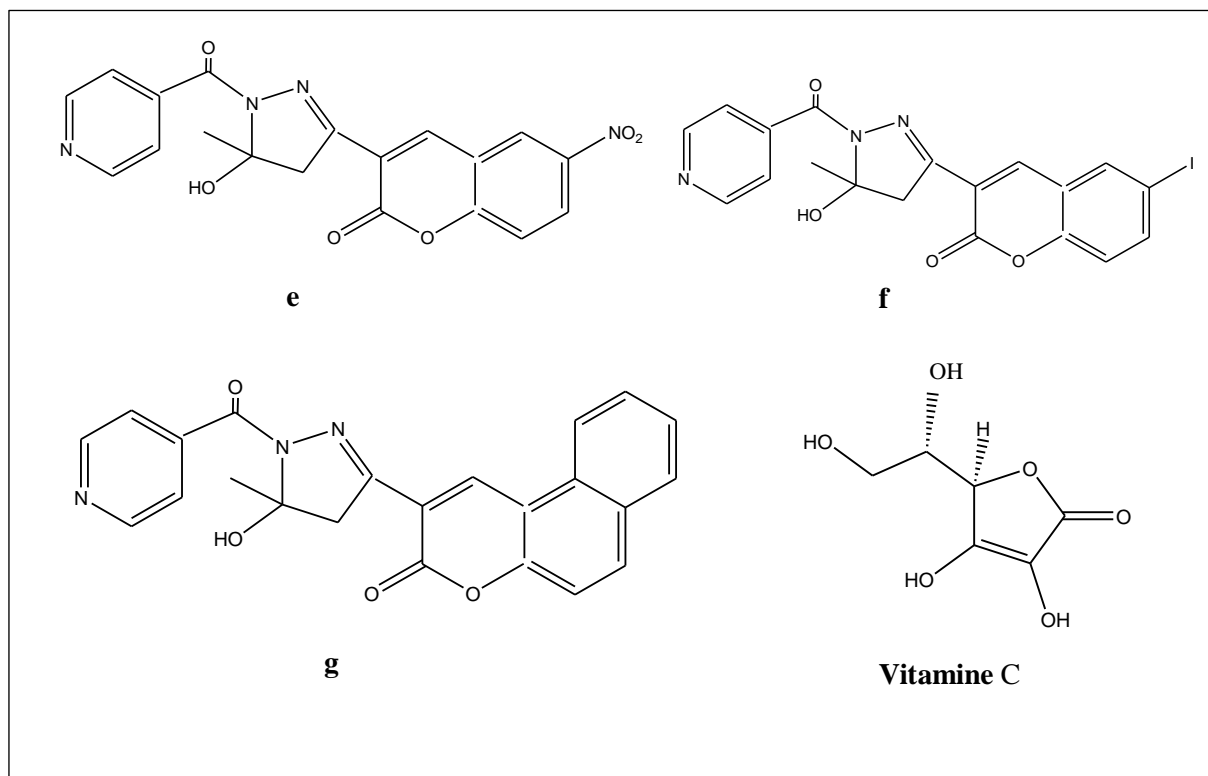
Le travail effectué consiste en une étude théorique, structurale, spectroscopique et pouvoir antioxydant d'une série de dérivés coumariniques dérivés de 3-(isonicotinoyl-5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromèn-2-ones qui sont des molécules hybrides. Ces dérivés ont été synthétisés et caractérisés expérimentalement [1].

Dans ce projet, notre objectif est d'analyser sept molécules qui ont une structure de base identique, mais qui diffèrent dans les groupes substituants, ainsi que l'évaluation de leurs pouvoirs antioxydants en les comparant à celui de la vitamine C, qui est reconnue pour son efficacité antioxydante élevée.

La **figure III.1** représente les structures des composés étudiés ainsi que celle de la vitamine C. Leurs structures ont été dessinées à l'aide du logiciel Chem-Draw.



**Figure III.1** : Structures des composés étudiés.



**Figure III.2** : Structures des composés étudiés.

### III.3-Méthodes de calcul

Tous nos calculs ont été réalisés en phase gazeuse en utilisant le programme Gaussian 09 et le logiciel Gauss-View pour la visualisation.

Pour notre étude, nous avons commencé par la méthode de calcul semi-empirique PM6 comme étape préliminaire afin de déterminer les géométries les plus stables, avant de passer à l'étape suivante qui consiste à l'utilisation d'une méthode plus sophistiquée qui est la DFT. Nous avons opté pour la fonctionnelle hybride B3LYP et la base d'orbitales atomiques 6-31G\*. Enfin, des calculs théoriques de type TD-DFT ont été effectués à partir des géométries optimisées pour l'étude spectroscopique UV-visible qui nous donne les spectres d'absorption UV-visible en utilisant les méthodes : B3LYP/6-31/G\*, CAM-B3LYP/6-31G\* et CAM-B3LYP/LANL2DZ. Pour l'évaluation des caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologique, nous avons utilisé la plateforme pre-ADMET et pour les propriétés de similarité avec les médicaments (drug-likenes) nous avons utilisé la plateforme swiss-ADME.

### III.4-Les géométries optimisées

Dans cette partie, nous avons donné les configurations optimisées des composés examinés ainsi que leurs énergies.

**Tableau III.1** : Energies électroniques totales des composés étudiés.

Composé	Energie électronique totale (Hartree)		
	B3LYP /6-31G*	CAM-B3LYP/ 6-31G*	CAM-B3LYP/LANL2DZ
a	-1198,201152	-1197,62530	-1197,27725611
b	-1273,41510203	-1272,81912075	-1272,46917161
c	-1273,41901447	-1272,82298344	-1272,47172066
d	-1273,41125107	-1272,81536809	-1272,45881488
e	-1402,69904922	-1402,05952852	-1401,68966274
f	-	-	-1208,02986076
g	-1351,84526188	-1351,18053258	-
VitamineC	-684,75039186	-684,279794439	-684,21025424

Les résultats obtenus montrent que les énergies totales obtenues sont du même ordre pour chaque composé .

Dans la figure ci-dessous, nous avons présenté les configurations optimisées des composés étudiés en utilisant la base B3LYP/6-31G\*.

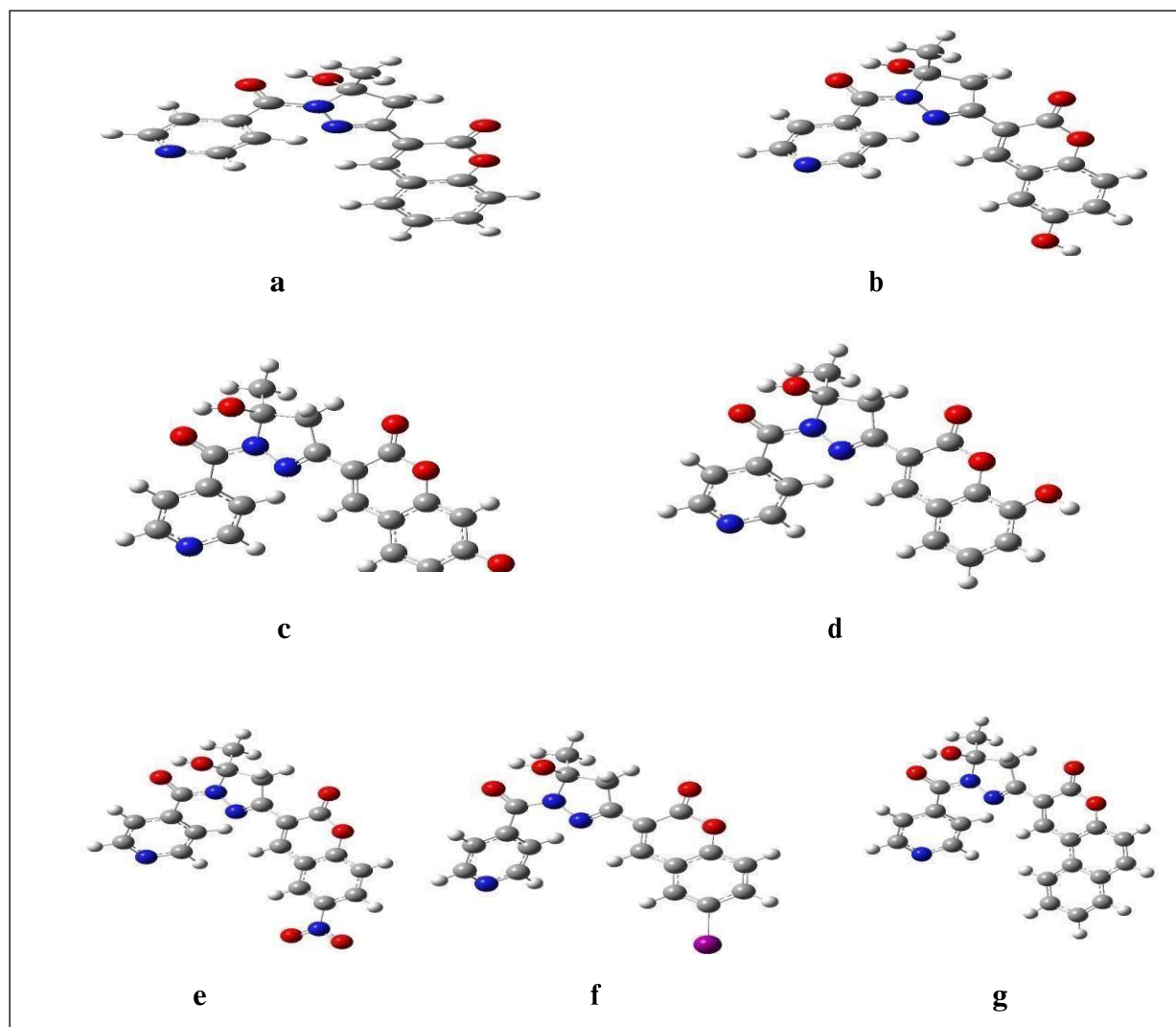


Figure III.3 : Géométries optimisées des composés étudiés

### III.5- Les énergies HOMO et LUMO

Le GAP est intimement lié à la stabilité des molécules. Plus cet écart énergétique est élevé, plus la molécule est stable thermodynamiquement.

Dans le **tableau III.2**, nous avons présenté les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), ainsi que les sauts énergétiques (GAP).

**Tableau III.2** : Energies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO et les GAP.

composés	Méthodes utilisées	$\epsilon$ (HOMO)eV	$\epsilon$ (LUMO) ev	GAP ( $\Delta E$ ) eV
a	B3LYP/6-31 G*	-6,14	-2,58	3,56
	Cam-B3LYP/6-31 G*	-7,55	-1,33	6,22
	Cam-B3LYP/lanl2dz	-7,97	-1,84	6,13
b	B3LYP/6-31 G*	-6,07	-2,57	3,5
	Cam-B3LYP/6-31 G*	-7,46	-1,34	6,12
	Cam-B3LYP/lanl2dz	-7,93	-1,89	6,04
c	B3LYP/6-31 G*	-5,94	-2,43	3,51
	Cam-B3LYP/6-31 G*	-7,31	-1,19	6,12
	Cam-B3LYP/lanl2dz	-7,78	-1,77	6,01
d	B3LYP/6-31 G*	-6,12	-2,51	3,61
	Cam-B3LYP/6-31 G*	-7,53	-1,26	6,27
	Cam-B3LYP-lanl2dz	-7,97	-1,82	6,15
e	B3LYP 6-31G*	-6,51	-3,03	3,48
	Cam-B3LYP 6-31 G*	-7,92	-1,78	6,14
	Cam-B3LYP-lanl2dz	-8,37	-2,41	5,96
f	B3LYP 6-31 G*	-	-	-
	Cam-B3LYP 6-31 G*	-	-	-
	Cam-B3LYP -lanl2dz	-8,07	-2,02	6,05
g	B3LYP 6-31 G*	-5,92	-2,61	3,31
	Cam-B3LYP 6-31 G*	-7,24	-1,39	5,85
	Cam-B3LYP-lanl2dz	-	-	-
vitamine C	B3LYP 6-31 G*	-6,41	-0,9	5,51
	Cam-B3LYP 6-31 G*	-7,93	-0,42	7,51
	Cam-B3LYP-lanl2dz	-8,51	-0,4	8,11

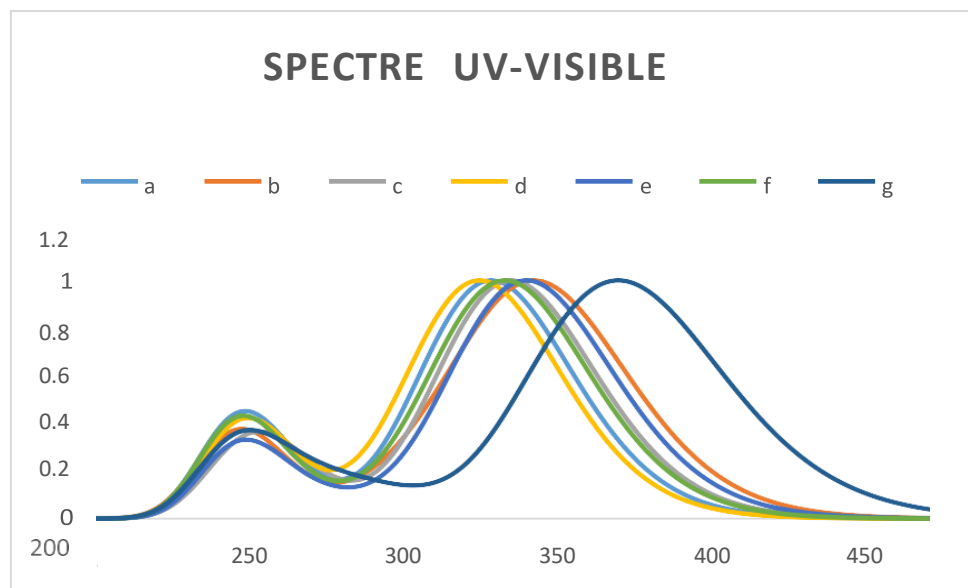
$$\Delta E = |\epsilon(\text{HOMO}) - \epsilon(\text{LUMO})|$$

Les résultats obtenus montrent que la molécule la plus stable est la vitamine C qui est celle de référence comportant le GAP le plus élevé quelque soit la méthode de calcul utilisée.

### III.6-Etude spectroscopique

La spectroscopie est l'étude de la façon dont la lumière interagit avec la matière.

La figure III.3 représente le spectre UV-Visible des composés étudiés.



**Figure III.4 :** Spectres UV-Visible des composés étudiés

D'après cette figure les composés sélectionnés ont présenté des longueurs d'onde maximales comprises entre 250 et 400nm. Les spectres désignent que les formes spectrales sont similaires car tous ces composés ont le même noyau de base. La différence de longueur d'onde est due à l'effet de la présence ou de l'absence ainsi que de l'agencement des substituants sur le cycle coumarine. Cela confirme l'hypothèse proposée par les expérimentateurs qui ont travaillé sur des molécules isomères aux nôtres.

La Soumission des composés à un rayonnement de longueurs d'onde entre [200,750] nm, provoque une excitation des électrons externes, entraînant une ou plusieurs transitions électroniques. Nous rapportons les transitions électroniques des composés étudiés dans le **Tableau III.3**

**Tableau III.3** : Transitions électroniques des composés étudiés

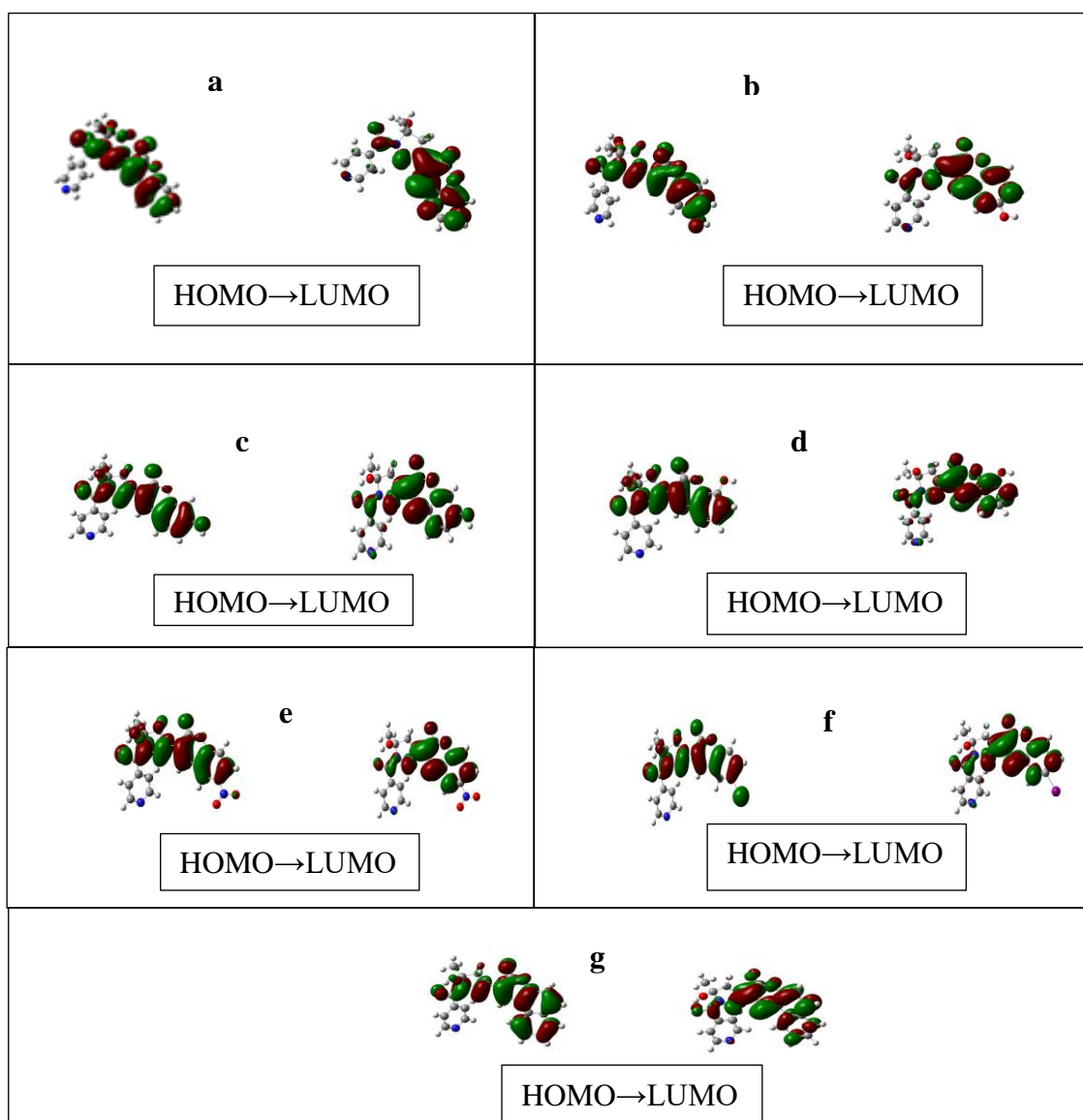
Composés	Longueurs d'ondes (nm)		Force d'oscillateur	Les orbitales moléculaires impliquées dans les transitions
	théoriques	expérimentales		
a	$\lambda_1=328$	$\lambda=319$	$f= 0,6115$	HOMO→LUMO
	$\lambda_2=288$		$f = 0,0038$	HOMO <sub>-1</sub> →LUMO HOMO <sub>-1</sub> →LUMO <sub>+1</sub>
	$\lambda_3=278$	$\lambda =279$	$f=0,0112$	HOMO <sub>-2</sub> →LUMO
b	$\lambda_1=344$	$\lambda =348$	$f = 0,5458$	HOMO→LUMO
	$\lambda_2=303$		$f = 0,1030$	HOMO <sub>-1</sub> →LUMO
	$\lambda_3=268$	$\lambda=280$	$f = 0,0016$	HOMO <sub>-3</sub> →HOMO HOMO <sub>-3</sub> →LUMO <sub>+1</sub>
c	$\lambda_1=334$	$\lambda =330$	$f = 0,6956$	HOMO→LUMO
	$\lambda_2=287$		$f = 0,0037$	HOMO <sub>-1</sub> →LUMO HOMO <sub>-1</sub> →LUMO <sub>+1</sub>
	$\lambda_3=272$	$\lambda =268$	$f = 0,0087$	HOMO <sub>-6</sub> →LUMO <sub>+1</sub> HOMO <sub>-5</sub> →LUMO HOMO <sub>-5</sub> →LUMO <sub>+1</sub> HOMO <sub>-4</sub> →LUMO HOMO <sub>-2</sub> →LUMO HOMO→LUMO <sub>+1</sub>
d	$\lambda_1=326$		$f = 0,5856$	HOMO→LUMO
	$\lambda_2 =303$	$\lambda =295$	$f = 0,0510$	HOMO <sub>-1</sub> →LUMO
	$\lambda_3 =288$	$\lambda =271$	$f = 0,0037$	HOMO <sub>-2</sub> →LUMO HOMO <sub>-2</sub> →LUMO <sub>+1</sub>

**Tableau III.4** : Transitions électroniques des composés étudiés

Composés	Longueurs d'ondes (nm)		Force d'oscillateur	Les orbitales moléculaires impliquées dans les transitions
	théoriques	expérimentales		
e	$\lambda_1=339$	$\lambda =330$	$f =0,6162$	HOMO→ LUMO
	$\lambda_2=313$		$f = 0$	HOMO <sub>-9</sub> → LUMO <sub>+1</sub> HOMO <sub>-8</sub> → LUMO <sub>+1</sub>
	$\lambda_3=285$	$\lambda =273$	$f = 0,322$	HOMO <sub>-5</sub> → LUMO <sub>+1</sub> HOMO <sub>-3</sub> → LUMO HOMO → LUMO <sub>+1</sub>
f	$\lambda_1=333$	$\lambda =327$	$f =0,6138$	HOMO→ LUMO
	$\lambda_2 =292$		$f =0,0372$	HOMO <sub>-1</sub> → LUMO
	$\lambda_3=289$	$\lambda =278$	$f =0,0036$	HOMO <sub>-2</sub> → LUMO HOMO <sub>-2</sub> → LUMO <sub>+1</sub>
g	$\lambda_1=369$	$\lambda =354$	$f =0,5995$	HOMO→ LUMO
	$\lambda_2=295$	$\lambda =315$	$f = 0,414$	HOMO <sub>-2</sub> → LUMO HOMO <sub>-1</sub> → LUMO HOMO→ LUMO <sub>+3</sub>
	$\lambda_3=278$	$\lambda =269$	$f=0,0515$	HOMO <sub>-2</sub> → LUMO HOMO <sub>-1</sub> → LUMO

Le tableau nous renseigne sur les orbitales moléculaires mises en jeu lors d'une transition électronique et ce pour différentes longueurs d'onde c'est-à-dire différents états d'excitation .

Nous donnons dans la **figure III. 4** les orbitales moléculaires impliquées dans les transitions électroniques correspondantes aux longueurs d'onde et forces d'oscillateur les plus élevées.



**Figure III.5:** exemples de structures des orbitales moléculaires.

Les substances examinées contiennent des structures conjuguées. Plus la conjugaison est importante, plus l'énergie diminue et la longueur d'onde augmente.

En examinant les orbitales moléculaires impliquées dans les transitions électroniques (**tableau III.3**) et (**tableau III.4**) et (**Figure III.4**) nous avons constaté que ces orbitales ont toutes un caractère  $\pi$  majoritaire donc les transitions sont de nature  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

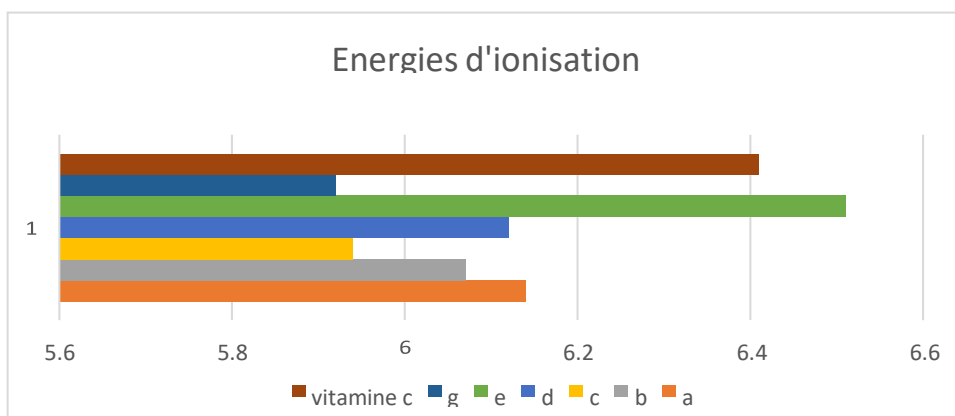
### III.7- Relation structure activité antioxydante

Les radicaux libres sont produits par le corps lors du métabolisme ou par des facteurs environnementaux tels que la pollution, le tabagisme et les différents rayonnements etc. Les composés antioxydants bloquent la réactivité de ces radicaux en raison de leur activité réductrice c'est à dire leur aptitude à céder des électrons aisément.

Dans cette section, nous abordons la corrélation entre la configuration et le pouvoir antioxydant

des substances analysées ainsi qu'une molécule de référence (vitamine C).

Afin d'identifier le composé présentant le pouvoir antioxydant le plus élevé, nous avons mesuré les énergies d'ionisation. En effet, l'énergie d'ionisation correspond à l'énergie minimale requise pour retirer un électron d'un atome. Selon le théorème de Koopmans l'énergie d'ionisation est une grandeur positive définie par la relation  $E_i = -\epsilon_{\text{HOMO}}$  [2].



**Figure III.6 :** Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés

Le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé en effet plus l'énergie de l'orbitale moléculaire HOMO est élevée plus l'énergie d'ionisation est faible donc le pouvoir antioxydant est grand et vice versa.

D'après nos résultats obtenus à l'aide de la méthode DFT // B3LYP/ 6-31G\*, nous avons classés les composés par ordre décroissant du pouvoir antioxydant qui est comme suit :

$g > c > b > d > a > \text{vitamine C} > e$

Étant donné que le composé "f" est traité au moyen de CAM-B3LYP/LANL2DZ, nous avons comparé son énergie d'ionisation (8,07 eV) à celle de la vitamine C (8,51 eV), on constate qu'il possède également un pouvoir antioxydant supérieur à celui de la vitamine C.

### III.8-Pharmacocinétique descriptive

La pharmacocinétique est définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps. Elle est constituée de quatre étapes, désignées par les lettres ADME [3] : L'absorption (A); la distribution dans l'organisme (D); le métabolisme (M) ; L'élimination(E). L'objectif d'une étude ADME ainsi que la toxicité est de déterminer si une molécule peut atteindre sa cible dans l'organisme sans causer de dommage à celui-ci et en y restant suffisamment de temps pour induire son éventuel effet biologique [4]. Dans cette étude, nous

avons utilisé le serveur Pre-ADMET et SwissADME.

**PreADMET** : C'est une plateforme web, que l'on accède via une application écrite principalement en PHP (Hyper Text Preprocessor), un langage de script couramment utilisé pour les applications Web qui communique avec le navigateur via une interface CGI (Common Gateway Interface). Le code PHP utilise à son tour un ensemble de programmes C qui implémentent une grande partie des fonctionnalités de PreADMET. Elle est constituée de 4 parties : calcul des descripteurs moléculaires, Drug-likeness prediction, prédiction ADME et la prédiction de la toxicité [5].

**SwissADME**: est une plateforme d'accès libre qui permet l'estimation des propriétés physicochimiques, ADME, Drug-likeness et chimie médicale. A la différence des autres plateformes de prédictions, SwissAdme est caractérisé par: différentes méthodes de saisie, il y aura apparition du nom de la molécule saisie ou son identité avec le résultat d'évaluation, calcul et évaluation pour plusieurs molécules, la possibilité d'enregistrer, partager les résultats par molécule individuelle ou sous forme de graphe, en plus SwissAdme est intégré directement dans la plateforme SwissDrugDesign[6 ].

### III.8.1. Absorption

Elle représente la première étape de l'acheminement du médicament vers sa cible [7]. Elle est définie comme étant le mécanisme par lequel le médicament administré passe de son site d'administration à la circulation sanguine [8].

**L'absorption intestinale humaine (HIA)** : L'intestin représente le principal site d'absorption pour les médicaments administrés par voie orale. Donc la prédiction de ce paramètre reflète la prédiction de la proportion du médicament absorbé par l'intestin. C'est un élément qui conditionne l'efficacité du médicament en influençant la biodisponibilité [9-10]. La prédiction de l'absorption des médicaments dans l'intestin humain est importante pour identifier les candidats-médicaments potentiels. L'absorption intestinale humaine (%HIA) peut être prédite avec PreADMET. Les données d'absorption intestinale humaine sont des sommes de biodisponibilité et d'absorption estimées à partir du taux ou de l'excrétion cumulée dans l'urine, la bile et les fèces [11]. Bien qu'il existe certaines différences dans les valeurs expérimentales et le métabolisme des composés, ils peuvent être globalement classés dans les catégories suivantes [12] :

**Tableau III.5** : Classification HIA utilisée par PreAdmet .

Classification	HIA(%)
Composés mal absorbés	0~20 %
Composés moyennement absorbés	20~70 %
Composés bien absorbés	70~100%

**Tableau III.6** : Valeurs HIA calculés dans Pre-ADMET.

Composés	HIA(%)
a	97.15
b	97.15
c	93.21
d	93.21
e	84.74
f	97.45
g	96.96
Vitamine C	33.16

Les résultats montrent que les pourcentages HIA calculés pour les composés a, b, c, d, e, f et g sont comprises entre 70 % et 100 %, ce qui signifie une bonne absorption intestinale contrairement à celui de la vitamine C qui correspond à une absorption modérée.

### III.8.2. Distribution

Quel que soit la voie par laquelle le médicament est absorbé, une fois dans le sang, il va se distribuer dans différents liquides de l'organisme puis vers les tissus et les organes cibles. Par définition la distribution est un processus de répartition du médicament à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes [13].

#### La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (Blood-Brain Barrier) (BBB) est d'une grande importance dans le domaine pharmaceutique car les composés actifs doivent traverser le système nerveux centrale [14]. Dans PreADMET, il est possible de prédire les données *in vivo* sur les taux de pénétration BBB en calculant le paramètre BB qui est la rapport des concentrations  $BB=(C_{\text{cerveau}}/C_{\text{sang}})$ . Voici la classification réelle utilisée par PreADMET [15] :

**Tableau III.7** : Classification BB utilisée par pre-ADMET.

<b>Classification</b>	<b>BB (C cerveau /C sang )</b>	<b>LogBB</b>
Absorption élevée au SNC	Plus de 2.0	Plus de 0.3
Absorption moyenne au SNC	2.0 ~0.1	0.3 ~ 1.0
Faible absorption au SNC	Moins de 0.1	0.3 ~ 1.0

**Tableau III.8** : taux de pénétration de la BHE calculée par PreADMET

Composés	BB (C brain /C blood)
a	0.16
b	0.16
c	0.66
d	0.09
e	0.62
f	0.21
g	0.21
Vitamine C	0.12

Lors d'une simulation, la plage acceptable du BBB d'un candidat-médicament idéal est supérieure à 2,0. Dans notre travail, les composés a, b, c, e, f, g et la vitamine C présentent une perméabilité à la BBB allant de 0,1 à 0,6 indiquant qu'ils ont une perméabilité moyenne et se sont avérés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et ainsi d'atteindre le système nerveux central (SNC), d'autre part, le composé d ne peut pas atteindre le SNC.

### III.8.3. Métabolisme :

Le métabolisme correspond à la transformation du médicament par l'organisme. Cette transformation est essentiellement réalisée par des réactions impliquant des enzymes [16], CYP3A4 :in vitro CYP3A4 substrate: Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes clés impliquées dans les interactions médicamenteuses méditées par l'inhibition ou l'induction de médicaments. 75 % des médicaments commercialisés sont métabolisés par les cinq isoformes majeures du CYP (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) [17].

L'activité du CYP3A4 est associée à une transcription accrue de l'expression du CYP3A4 par les acides biliaires. Cette activité est médiée par les récepteurs nucléaires et l'action de lavage de la bile réduit les taux sanguins d'œstrogènes et d'acides biliaires. Leur rôle

dans la détoxification des acides biliaires peut jouer un rôle dans le traitement de la stase du cholestérol [18]. Les résultats calculés par PreAdmet sont données dans le tableau suivant :

**Tableau III.9 :** Résultats d'analyse substrat-CYP3A4 calculés sur Pré-ADME

Composés	CYP3A4 : in Vitro CYP3A4 substrat
A	Substrate
B	Substrate
C	Substrate
D	Substrate
E	Substrate
F	Substrate
G	Substrate
vitamine-c	Weakly

Nos résultats indiquent que tous les composés sont des substrats de l'enzyme CYP3A4 et sont bien métabolisés par cette enzyme. Par conséquent, le corps peut facilement éliminer ces composés et ces derniers sont meilleurs que la molécule de référence (vitamine C).

### III.8.3. Toxicité

La toxicologie - le T de l'expression ADMET - est d'assurer que la molécule ne cause aucun dommage, quel que soit le bien qu'elle fait. Alors qu'un médicament qui cause une importante intoxication a peu de chances d'être un bon médicament. Environ la moitié des médicaments en développement clinique ne parviennent pas à atteindre le marché en raison de mauvaises propriétés ADME ou de leur toxicité [19]. Le serveur PreADMET nous a permis de prédire la toxicité potentielle des composés étudiés selon plusieurs tests qui sont :

- **Le test d'Ames:** est une méthode simple proposée par le Dr Ames pour tester la mutagénicité des composés qui peut être responsable d'un effet cancérigène plus tard en utilisant des bactéries [20].

- **La cancérogénicité :** Pour prédire si une substance ou un produit donné a un pouvoir

carcinogène pour l'homme, les études se fondent actuellement sur les données des essais biologiques sur la cancérogénicité chez deux espèces des rongeurs, généralement le rat et la souris [21-22]. Les profils de toxicité de nos composés obtenus à partir du serveur PreAdmet sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau III.10** : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme Pre-ADMET

Composés	Ames-test	Carcino-Mouse	Carcino-Rat
A	Mutagène	Négatif	Négatif
B	Mutagène	Positif	Négatif
C	Non-Mutagène	Positif	Négatif
D	Mutagène	Positif	Négatif
E	Mutagène	Positif	Négatif
F	Mutagène	Positif	Positif
G	Mutagène	Négatif	Négatif
vitamine-c	Mutagène	Négatif	Négatif

-Les résultats montrent que les composés a, b, d, e, f, g et la vitamine C ont donné un test d'Ames positif.

-Dans les tests de cancérogénicité, la cancérogénicité a été observée dans les molécules b, c, d, e et f chez la souris et la molécule f chez le rat. Alors les bons candidats comparables à la vitamine C sont le composé a et g.

Alors les bons candidats comparables à la vitamine C sont le composé a et g.

### III.9-Analyse Drug-likeness

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain le temps nécessaire pour pouvoir exercer une activité biologique. Les propriétés d'ADME-T des molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle. Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes et sont :

- ✓ Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- ✓ Le logarithme décimal du coefficient de partage, noté logp, doit être inférieur à 5.
- ✓ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- ✓ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10
- ✓ Pas plus de cinq cycles fusionnés [23]

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne respectent pas au moins 2 règles sont

Les plus susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité [23]. Les résultats de simulation Drug-likeness calculés par le serveur SwissADMET sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau III.11** : Résultats de calculs correspondant aux 5 règles de Lipinski trouvés par SwissADMET .

Composés	*MM(g/mol)	LogP	*DH	*AH	N°de violation
A	349.34	2.12	1	6	0
B	365.34	1.69	2	7	0
C	365.34	1.66	2	7	0
D	365.34	1.60	2	7	0
E	394.34	1.49	1	8	0
F	475.24	2.69	1	6	0
G	399.40	3.03	1	6	0
vitamine-c	174.15	-0.13	3	5	0

- Pour ce qui est du paramètre Log P, toutes nos molécules possèdent une valeur de LogP inférieure à 5 ce qui montre leur caractère hydrophile mais à des degrés différents.
- Les résultats indiquent que les paramètres poids moléculaire, nombre de H-bond donneurs et accepteurs d'hydrogène, le Log P sont respectés pour tous les composés. Par conséquent, ces molécules ont un bon profil ADME, elles sont conformes aux règles de Lipinski et présentent une bonne biodisponibilité orale pour être facilement absorbées ou imprégnées dans l'organisme sans causer de problèmes.

- [1]-HALIT, Sabrina. Conception, synthèse et évaluation biologique de composés hétérocycliques azotés et Oxygénés . Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOULOUD MAAMERI TIZI OUZOU.
- [2]-PLAKHUTIN, Boris N. et DAVIDSON, Ernest R. Canonical form of the Hartree-Fock orbitals in open-shell systems. *The Journal of Chemical Physics*, 2014, vol. 140, no 1, p. 014102.
- [3]-RITSCHER, W. A. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*. 3rd. Ed. Hamilton, IL: Drug Intelligence Publications Inc, 1986
- [4]-DONG, Jie, WANG, Ning-Ning, YAO, Zhi-Jiang, et al. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of cheminformatics*, 2018, vol. 10, p. 1-11.
- [5]-LIMA, Lúcio R., BASTOS, Ruan S., FERREIRA, Elenilze FB, et al. Identification of Potential New *Aedes aegypti* Juvenile Hormone Inhibitors from N-Acyl Piperidine Derivatives: A Bioinformatics Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no 17, p. 9927. Disponible sur: <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>
- [6]-DAINA, Antoine, MICHIELIN, Olivier, ET ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 2017, vol. 7, no 1, p. 42717.
- [7]-CANAULT, Baptiste. Développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-Tox. 2018. Thèse de doctorat. Orléans.
- [8]-BOA, Ange Trevis. Fréquence de *Helicobacter pylori* à l'examen anatomo-pathologique après biopsies gastriques et duodénales dans le service de médecine interne du CHU point G. 2022. Thèse de doctorat. USTTB.
- [9]-ZADOROZHNI, Pavlo V., KISELEV, Vadym V., et KHARCHENKO, Aleksandr V. In Silico ADME Profiling of Salubrinal and Its Analogues. *Future Pharmacology*, 2022, vol. 2, no 2, p. 160-197.
- [10]- ZADOROZHNI, Pavlo V., KISELEV, Vadym V., et KHARCHENKO, Aleksandr V. In Silico ADME Profiling of Salubrinal and Its Analogues. *Future Pharmacology*, 2022, vol. 2, no 2, p. 160-197.
- [11]-ZHAO, Yuan H., LE, Joelle, ABRAHAM, Michael H., et al. Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure–activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2001, vol. 90, no 6, p. 749-784.
- [12]-LONGROIS, Dan, AGAVRILOAIA, Mihaela, et PROVENCHÈRE, Sophie. *Interactions*

entre  $\beta$ -bloquants et médicaments anesthésiques.

[13]-cours de Mm KLIBET Fahima Université des Frères Mentouri Constantine- 1. Département de Biochimie & BMC.Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

[14]- KOVAČEVIĆ, Strahinja Z., JEVRIĆ, Lidija R., KUZMANOVIĆ, Sanja O. Podunavac, et al. Prediction of in-silico ADME properties of 1, 2-O-isopropylidene aldohexose derivatives. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR, 2014, vol. 13, no 3, p. 899..

[15]-MA, Xiao-lei, CHEN, Cheng, et YANG, Jie. Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, vol. 26, no 4, p. 500-512.

[16]-Bourguignon L, Golfier L, Chatillon F, Bontemps H, Brantus J. Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine: présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu. Journal de pharmacie clinique(Paris) 2006;25(2):105-109.

[17]-MOROY, Gautier, MARTINY, Virginie Y., VAYER, Philippe, et al. Toward in silico structure-based ADMET prediction in drug discovery. Drug discovery today, 2012, vol. 17, no 1-2, p. 44-55.

[18]-LAVENUE, Jean-Jacques. Données de santé à caractère personnel: Esculape vs Mercure?. Terminal. Technologie de l'information, culture & société, 2015, no 116.

[19]-HODGSON, John. ADMET—turning chemicals into drugs. Nature biotechnology, 2001, vol. 19, no 8, p. 722-726.

[20]-([Bruce N. Ames, EG Gurney, James A. Miller et H. Bartsch (1973).)

[21]-G. Goodman ET R. Wilson, « Predicting the carcinogenicity of chemicals in humans from rodent bioassay data », Environmental Health Perspectives, vol. 94, p. 195-218, 1991, doi: 10.2307/3431313.

[22]-D. E. Johnson, « Estimating Human Cancer Risk from Rodent Carcinogenicity Studies: The Changing Paradigm for Pharmaceuticals », Journal of Drug Metabolism & Toxicology, vol. 3, no 6, 2012, doi: 10.4172/2157-7609.1000e114.

[23]-LIPINSKI, Christopher A., LOMBARDO, Franco, DOMINY, Beryl W., et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced drug delivery reviews, 2012, vol. 64, p. 4-17.

## **Conclusion**

La progression et la maîtrise du domaine pharmaceutique est un indicateur majeur de développement. Elle est remarquable dans certains pays grâce aux avancées et aux ressources fournies par les gouvernements pour les centres de recherches. Grâce à cette évolution, nous avons pu concrétiser notre projet de fin d'études.

Nous avons déterminé les géométries des systèmes moléculaires étudiés suivi d'un calcul de fréquences afin de confirmer qu'il s'agit bien de structures stables. Nous avons calculé l'écart énergétique HOMO-LUMO (GAP) à partir des énergies de ces orbitales qui nous ont renseignés sur la stabilité de ces composés en cas d'une soumission à des sources d'excitation.

Par la suite nous avons réalisé une étude spectroscopique (UV-Visible) qui nous a fourni le tracé des spectres d'absorption, ainsi que toutes les informations relatives (longueurs d'onde, force d'oscillateur, transitions électroniques).

Nous avons également étudié le pouvoir antioxydant de ces composés tout en les comparant à la vitamine C qui est un antioxydant reconnu et les résultats obtenus ont montré que toutes les molécules étudiées possèdent un pouvoir antioxydant remarquable.

Nous avons abordé par la suite leur pharmacocinétique (système ADME). Les résultats ont révélé que ces composés présentent :

- Une excellente absorption intestinale comparée à celle de la vitamine C.
- Une perméabilité optimale à travers la barrière hémato-encéphalique, à l'exception du composé "d".
- Un métabolisme idéal par l'enzyme CYP3A4.

Les tests d'Ames et de cancérogénicité ont montré que les bons candidats comparables à la vitamine C sont le composé A et G.

L'analyse Drug-likeness a révélé qu'ils répondent aux règles de Lipinski et présentent un bon profil ADME.

Par conséquent, les molécules qui ont réussies tous les tests en étant comparées à la vitamine C sont uniquement les composés A et G.

## RESUME

Ce travail implique l'étude théorique de la structure, des propriétés spectroscopiques et des propriétés antioxydantes d'une série de composés dérivés des coumarines.

Cette étude a été rendue possible grâce aux avancées technologiques et informatiques ainsi qu'à la variété des méthodes de la chimie quantique, en plus l'expérience qui a mis en avant la combinaison de la coumarine avec des structures hétérocycliques azotées pour créer de nouveaux candidats hybrides dotés de propriétés variées et renforcées. Nous avons focalisé notre travail sur l'étude de sept de ces composés qui sont dérivés de la 3-(isonicotinoyl-5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromèn-2-one.

Nous avons déterminé les caractéristiques énergétiques et structurales de ces composés. Ensuite, nous avons mené une étude spectroscopique suivie d'une analyse de la relation entre la structure et l'activité antioxydante de ces composés, en les comparants à la vitamine C. Enfin, nous avons étudié les quatre phases de la pharmacocinétique ainsi que l'innocuité de ces composés.

