

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

UNIVERSITE MOULOU D MAMMARI DE TIZI-OUZOU.



Faculté des sciences.

Département chimie.

Spécialité : chimie pharmaceutique.

Mémoire master

Thème :

**Etude de la réactivité et des propriétés ADMET de
nouvelles molécules à propriété antioxydante.**

Présenté par :

MOURI MENAD

BENBELKACEM JUBA

Soutenu publiquement le 29/09/2022 devant le jury composé de :

Non et prénom	Grade	Affiliation	Qualité
Madame AMAR Anissa	M.C.A	UMMTO	Encadreur
Madame IGHIL AHRIZ Karima	M.C.B	UMMTO	Présidente
Madame LARABI Rezika	M.C.B	UMMTO	Examinatrice

Session 2021/2022

Remerciement:

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A NOTRE DIEU:

Bien sur, nous ouvrons notre projet avec des louanges et des remerciements à Dieu Tout-Puissant, qui nous a donné la force et le désir de travailler et de nous efforcer de réaliser le rêve avec amour sincérité. Nous remercions tous ceux qui se sont tenus à nos cotés et nous ont soutenus de près et de loin pour arriver ici.

A NOTRE PROMOTRICE :

En toute conviction, nous nous rendons compte que nos connaissances scientifiques et nos acquis tribaux ne nous permettent pas de préparer notre projet, alors avec tout le respect et l'appréciation que nous lui devons, nous remercions notre promotrice **Mme. Amar** qui nous a accompagné tout au long de cette période et nous a soutenu avec amour sincérité et noblesse tout le temps que nous avons passé avec elle à nous efforcer de fournir les informations nécessaires et de nous orienter vers les moyens les plus simples et les plus courts pour maîtriser notre projet et notre réussite.

A NOTRE MEMBRE DE JURY :

Nous vous remercions de nous avoirs honorés par votre présence. Nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE ADMINISTRATION :

Nous remercions l'administration de nous avoir choisis ce sujet qui était à notre portée et de les avoir affectés à une salle machine afin de travailler sur notre projet librement et avec une forte volonté.

Nous remercions également tous ceux qui travaillent dans la salle machine, y compris les ingénieurs pour leur disponibilité, les professeurs, et les étudiants pour leur soutien.

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Tout d'abord, je remercie mon Dieu Tout-Puissant de m'avoir réconcilié et de m'avoir donné l'opportunité d'atteindre ce point et de rendre mes parents heureux et fiers de moi.

Ce travail, je le dédie avec un grand amour du fond de mon cœur et avec tous mes respects à mes êtres chers :

Mes parents, mes modèles et la chose la plus précieuse que j'ai dans cette vie en reconnaissance de leurs efforts et en se tenant à mes cotés à tout moment et m'encouragent à arriver ici avec amour et sincérité. Je vous aime plus que vous ne le pensez et j'espère que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

Mes frères, ma part de moi, pour leur compréhension et leur soutien pour moi toujours avec tendresse, et je vous remercie pour tous les moments que nous avons passé ensemble et que nous passerons à l'avenir **إن شاء الله**.

Je saisis l'occasion et exprime mes remerciements et mon respect à mon partenaire dans le projet « **MOURI MENAD** ».

Djamal et **chaima** avec qui nous avons partagé la tache, merci pour votre précieuse aide et votre soutien.

Et finalement, à ceux qui m'ont soutenu durant cette période de près ou de loin, je vous suis vraiment reconnaissant. Merci à tous.

الحمد لله.

BEN BELKACEM JUBA

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Grâce à Dieu Tout-Puissant, qui m'a amené à ce moment spécial de ma vie, je dédie cet humble travail
A ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui
Particulièrement ma chère maman qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes
exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureux.

A tout mes coéquipiers de la promotion master 2 chimie pharmaceutique surtout ceux avec qui j'ai
partagé les moments du travail au sein de la salle informatique **Ourezdine Chaima, Moussi Djamel**
A mes précieux amis avec qui j'ai vécu des moments inoubliables qui resteront gravés dans ma
mémoire.

A mon binôme **BEN BELKACEM JUBA** avec qui le travail n'était que plaisir et perspicacité ainsi
que sa patience et compréhension tout au long du ce travail.

MOURI MENAD

TABLE DE MATIERES

Introduction général.....	1
Bibliographie	3
CHAPITRE I : Recherche bibliographique	
I- Introduction	4
II- Généralités	5
II-1-Définition.....	5
II-2- Structure chimique et nomenclature	5
II-2-1-Structure chimique	5
II-2-2- Nom chimique :.....	5
II-3- Propriétés physico-chimiques	6
II-4- Sous-classes de coumarines	6
II-4-1-Les coumarines simples.....	6
II-4-2-Les furanocoumarines	6
II-4-3-Les pyranocoumarines	6
II-4-4-Les coumarines substituées par un cycle pyrone	6
II-5- Synthèse des coumarines.....	7
II-5-1-La réaction de Perkin.....	7
II-5-2-La réaction de Pechmann.....	7
II-5-3-La réaction de Knoevenagel	8
II-6- Toxicité des coumarines.....	9
II-7- Propriétés pharmacocinétique de la coumarine.....	9
II-7-1-Absorption, biodisponibilité et distribution.....	9
II-7-2-Métabolisme et excrétion.....	10
III- Activités biologiques.....	10
III-1-Activité anticoagulante.....	11
III-2-Activité anti-inflammatoire et analgésique.....	11
III-3-Antibiotique.....	11
III-4-Activité anti-tumorale.....	12
III-5-Autres activités biologiques.....	13
Bibliographie.....	14-16

CHAPITRE II : Les méthodes de la chimie quantique

I-Introduction.....	17
II- Equation de Schrödinger pour un système poly électrique.....	17
III- Méthodes de Hartree-Fock.....	19
IV- Méthodes Semi empiriques.....	20
V- Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	21
V- 1- Les théorèmes de Hohenberg (HK).....	22
V- 2- Les équations de Kohn-Sham.	22
V- 3- Différentes types de fonctionnelle.....	23
Bibliographie.....	25-26

CHPITRE III : Résultats et discussion

I-Introduction.....	27
II- Les Composés étudiés.....	28
III-Méthode de calcul.....	28
IV-Structures optimisées.....	29
V- Résultats et discussion.....	32
V-1- Etude des composés de la série 1.....	32
V-1-1- Energies totales et moments dipolaires.....	32
V-1-2-Energie des orbitales moléculaires frontières et le Gap HOMO-LUMO (ΔE).....	33
V-1-3- L'énergie d'ionisation.....	35
V-2-Etude des composés de la série 2.....	37
V-2-1- Les énergies et les moments dipolaires.....	37
V-2-2- Energie des orbitales moléculaires frontières et le Gap HOMO-LUMU.....	38
V-2-3- L'énergie d'ionisation.....	39
VI- La pharmacocinétique descriptive.....	40
VI-1- Absorption.....	41
VI-1-1-L'absorption intestinale humaine (HIA).....	41
VI-2- Distribution.....	43
VI-2-1 La barrière hémato-encéphalique.....	43
VI- 3- Métabolisme.....	44
VI- 3-1- CYP3A4 : in vitro CYP3A4 substrate.....	44
VI-4- Toxicité.....	45

VI-4-1- Test d'Ames.....	45
VI-4-2- La cancérogénicité.....	45
VII- Analyse Drug-Likenesse : Règles Lipinski.....	46
Bibliographie.....	49
Conclusion.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADMET** : Absorption- Distribution- Métabolisme- Elimination- Toxicité
- AH** : Accepteur de proton
- B3LYP** : Fonctionnelle hybride Becke à 3 paramètres, la corrélation Lee, Yang et Par (LYP)
- BHE** : Barrière Hémato Encéphalique
- °C** : Degré Celsius
- CI** : Interaction de configuration
- CNDO** : négligence du chevauchement différentiel
- CLOA** : Combinaison linéaire d'orbitales atomiques
- DFT** : théorie de la fonctionnelle de la densité
- DH** : Donneur de proton
- ΔE** : Différence entre E HOMO et E LUMO (gap)
- GGA** : Approximation du gradient généralisé
- Hel** : Hamiltonien du système
- HF** : Hartree-Fock
- HIA** : Absorption Intestinale Humaine
- HOMO** : orbite moléculaire la plus haute occupée
- HSAB** : Hard Soft Acide and Base.
- I** : Energies d'ionisation
- INDO** : Négligence intermédiaire du chevauchement différentiel
- LDA** : Local Density Approximation
- Log P** : Le coefficient de partage
- LSDA** : Approximation de la densité de Spin Local
- LUMO** : Orbite moléculaire la plus basse vacante
- MEP** : Potentiel électrostatique moléculaire
- MM** : Masse Molaire
- NDDO**: Négligence du chevauchement différentiel diatomique
- NTP** : Programme national de la toxicologie
- OA**: Orbitale Atomique

OM: Orbitale Moléculaire

RDN : recouvrement différentiel nul

SNC : Système Nerveux Centrale

u.m.a : Unité Unitaire Atomique

μ : Moment dipolaire

LISTE DES FIGURES

Figure I .1 : Arbre Tonka et les fèves	4
Figure I .2 : Structure générale de la coumarine.....	5
Figure I .3 : Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine.....	5
Figure I .4 : Structure des dérivés de la coumarine.....	7
Figure III .1 : Représentation du moment dipolaire des composés étudiés	31
Figure III .2 : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.....	35
Figure III .3 : Représentation du moment dipolaire des composées étudiées.....	36
Figure III .4 : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.....	38
Figure III .5 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme.....	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Géométries optimisées des composés constituant série 1.....	29
Tableau 2 :Géométries optimisées des composés non synthétiser constituants la série1	30
Tableau 3 : Géométries optimisées des composés constituants la série 2.....	31
Tableau 4 : Moments dipolaires calculés pour les composés de la série 1.....	32
Tableau 5 : Energies des orbitales moléculaires frontières et le gapHOMO-LUMO (ΔE) de la série 1.....	34
Tableau 6 : Energies d'ionisation calculées pour les composés de la série 1.....	35
Tableau 7 : Moments dipolaires calculés pour les composés de la série 2.....	37
Tableau 8 : Energies des orbitales moléculaires frontières et le gapHOMO-LUMO (ΔE) de la série 2.....	38
Tableau 9 : Energies d'ionisation calculées pour les composés de la série 2.....	39
Tableau 10 : Classification HIA utilisée par PreADMET.....	41
Tableau 11 : Valeurs HIA calculées dans PreADMET.....	42
Tableau 12 : Classification BB utilisée par PreAdmet.....	43
Tableau 13 : Taux de pénétration de la BHE calculée par PreAdmet.....	44
Tableau 14 :Résultats d'analyse substrat- CYP 3A4 calculés sur PreAdmet.....	45
Tableau 15 : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme PreAdmet.....	46
Tableau 16 : Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADME.	48

Listes des schémas

Schéma I.1 : La réaction de Perkin.....	7
Schéma I .2 : La réaction de Pechmann.....	8
Schéma I.3 : La réaction de Knoevenagel.....	8
Schéma I.4 : La réaction de cyclisation catalytique.....	8
Schéma 1 : Synthèse des composés 4 et 5	27

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale :

La chimie théorique ou la modélisation moléculaire joue un rôle très important dans le développement de la chimie moderne. Elle a fait l'objet de nombreux développements de logiciels qui permettent à un chimiste théoricien de réaliser des calculs plus ou moins compliqués et surtout d'en tirer des résultats qui lui permettront une analyse affinée du système moléculaire étudié. [1]

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (Mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées. [2]

Les propriétés ADME traduisent l'effet de l'organisme sur la molécule et décrivent plusieurs phénomènes représentant la pharmacocinétique des produits (l'absorption du médicament dans l'organisme, la distribution dans les tissus et la circulation sanguine, le métabolisme par des protéines comme par exemple les cytochromes P450 (CYP450) et enfin l'élimination par les urines, la bile ou les selles du principe actif, soit sous une forme inchangée, soit sous la forme de métabolites [3-6].

L'évaluation de ces propriétés, pourtant importantes lors de la conception d'un médicament, se produit de manière irrégulière et intervient trop tardivement dans le processus de recherche et développement. De nos jours, l'anticipation des profils ADME-Tox défavorables est une solution souvent entreprise pour réduire les échecs tardifs [7].

Les composés hétérocycliques forment une grande famille de composés organiques. Ceux-ci sont très essentiels avec une large gamme d'applications synthétiques, pharmaceutiques, industrielles et biologiques.

Les coumarines constituent une grande classe d'hétérocycles. Les coumarines, des substances naturelles dérivant de la benzo- α -pyrone, sont largement distribuées dans le règne végétal. Une diversité structurelle a été notée dans cette famille de composés, qui ont attiré leur intérêt depuis longtemps en raison de leurs activités biologiques, notamment les activités anticoagulantes, antimicrobiennes, antivirales, anticancéreuses, activité d'inhibition d'enzymes, anti-inflammatoires, antioxydantes, et sur le système nerveux central.

Introduction générale

L'objectif de notre travail est de déterminer dans un premier temps les propriétés moléculaires de quelques composés coumariniques à savoir, l'énergie électronique, le moment dipolaire et les énergies des orbitales moléculaires frontières, en utilisant les méthodes de la chimie quantique. Ces calculs seront effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 [8]. Nous nous intéresserons ensuite aux propriétés pharmacocinétiques et drug-likeness en utilisant les deux serveurs PreADMET et SwissADME [9].

La présentation de ce manuscrit après cette introduction générale, est répartie en 3 chapitres.

- Le premier chapitre sera consacré à une recherche bibliographique sur les coumarines.
- Dans le deuxième chapitre nous donnerons un aperçu sur les méthodes de la chimie quantique.
- Dans le troisième chapitre, nous présentons l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail ainsi que les discussions que nous avons jugé utile de faire.
- Nous terminerons par une conclusion générale

Bibliographie

- [1] (En) A. R. Leach. 2001. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd ed. Pearson.
- [2] S. Belaidi, Thèse de Doctorat, Université de Batna, 2002
- [3] Y.H. Zhao, et al. *J. Pharm. Sci.* (90), 749. 2001.
- [4] Wager, T. T., Liras, J. L., Mente, S., and Trapa, P. (2012). Strategies to minimize CNS toxicity: in vitro high-throughput assays and computational modeling. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 8(5), 531–42.
- [5] Ince I, Knibbe CA, Danhof M, et al. 2013. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clinical Pharmacokinetics* 52: 333–345
- [6]. Lüllmann, H., Mohr, K. & Hein, L. *Atlas de poche de pharmacologie*. (Médecine Sciences Publ., 2010).
- [7]. Drug Discovery and ADMET process: A Review. ResearchGate Available at: https://www.researchgate.net/publication/309425682_Drug_Discovery_and_ADMET_process_A_Review. (Accessed: 16th June 2018)
- [8] A. Jamadar, A. K. Duhme-Klair, K. Vemuri, M. Sritharan, P. Dandawate, S. Padhye, T. Dalton, 2012, (41), 9192.
- [9] E. H. Kerns, & Di, L. Pharmaceutical profiling in drugdiscovery. *Drug Discov. Today* 8, 2003, 316, 323

Chapitre I

Recherche bibliographique

Chapitre I : Recherche bibliographique

I- Introduction :

Les coumarines constituent une grande classe d'hétérocycles. La plupart d'entre elles, sont douées d'activités biologiques variées. Parmi elles, on peut citer, l'activité anticoagulante dont le chef de file est la warfarine, l'activité anticancéreuse et hépatotrope dont le chef de file est l'hymecromone, l'activité antibiotique [1], l'activité analgésique et anti inflammatoire ou encore, l'activité anti-HIV [2] et photo-sensibilisante. Outre le domaine pharmaceutique, ces molécules peuvent avoir diverses applications en agroalimentaire et en cosmétique.

Le nom coumarine vient de « cumaru », qui représente, en langue amazonienne, l'arbrede «Tonka» (cf. Figure 1), dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine. Ces composés sont très importants et diversifiés car, beaucoup d'entre eux, existent à l'état naturel. En effet, aujourd'hui, près d'un millier de coumarines ont été décrites dans plus de 800 espèces de plantes et dans des micro-organismes [3].



Figure I.1 : Arbre Tonka et les fèves

Les coumarines sont formées dans les différentes parties des plantes et s'accumulent essentiellement dans les fruits et les racines, telles que les racines des flouves (Graminées d'Eurasie du genre *Anthoxanthum*), suivies par les feuilles et les écorces, ainsi que les tissus âgés ou lésés [4]. Ils sont présents sous forme libre ou hétérosides dans la plus part des familles de dicotylédones. On trouve des coumarines simples chez les Oléacées, Loganiacées et Solanacées [5], et des coumarines complexes, en particulier, chez les Apiacées, Astéracées, Fabacées, Moracées, Rosacées, Rubiacées, Rutacées [6]. La coumarine, l'ancêtre de tous les dérivés coumariniques, est également présente dans le miel, le thé vert, la cannelle, principalement la cannelle de Chine ou Casse [7].

II- Généralités :

II-1-Définition :

La coumarine est une substance naturelle organique aromatique isolée de la fève tonka par Vogelen 1820. Elle fut synthétisée en 1868 par W.H. Perkin à partir de l'aldéhyde salicylique et d'un anhydride d'acide, à haute température en présence d'une base faible (CH_3COONa) [8]. Son nom vient de l'arbre sur lequel pousse la fève tonka, que l'on appelle *kumarî* en amérindien, connue dans la nomenclature internationale comme 2*H*-1-benzopyran-2-one qui peut être considérée en première approximation, comme une lactone de l'acide *Z*-2-hydroxy-cinnamique. Son odeur de foin fraîchement coupé a attiré l'attention des parfumeurs dès le XIX^e siècle.

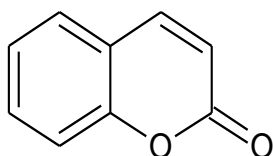


Figure I.2 : Structure générale de la coumarine.

II-2- Structure chimique et nomenclature :

II-2-1-Structure chimique

La coumarine est un composé chimique hétérocyclique, produit par la combinaison d'un noyau benzène avec un pyrane, présentant une fonction cétone en position α par rapport à l'oxygène.

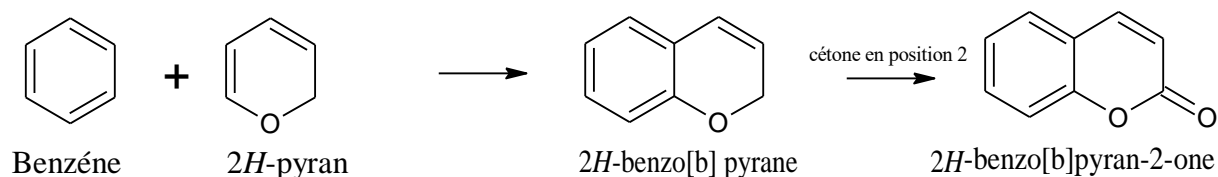


Figure I.3 : Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine.

➤ **Formule brute :** $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$

II-2-2-Nom chimique :

- **Nom IUPAC:** 2*H*-chromen-2-one ou 2*H*-1-benzopyran-2-one
- **Autres:** 1,2-benzopyrone (α -benzopyrone) [9].

II-3- Propriétés physico-chimiques :

- Les coumarines sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres de saveur généralement amère; certaines sont sublimables.
- Les hétérosides sont assez solubles dans l'eau et solubles dans l'alcool.
- Les génines sont solubles dans l'alcool et les solvants organiques.
- Les coumarines hydroxylées possèdent une intense fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre U.Vest également caractéristique et sert à leur identification.
- Les propriétés chimiques sont principalement dues à la fonction lactone insaturée, notamment l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.
- Avec les sels de plomb, on obtient des combinaisons insolubles [10].

II-4- Sous-classes de coumarines :

-Les coumarines sont principalement classées en quatre types, à savoir les **furanocoumarines**, les **coumarines simples**, les **coumarines substituées par des pyrones** et les **pyranocoumarines**.

II-4-1-Les coumarines simples : sont alkylées, alcoxylées ou hydroxylées sur un cycle benzénique. Par exemple la 7-hydroxycoumarine.

II-4-2-Les furanocoumarines : possèdent un cycle benzénique ainsi qu'un cycle furanique (à 5 chaînons) et sont généralement sous forme angulaire ou linéaire. Par exemple, le psoralène et l'angélicine.

II-4-3-Les pyranocoumarines : ont un noyau benzénique en plus du noyau pyranique (à 6 chaînons) et sont généralement de forme angulaire ou linéaire. Par exemple la Séséline et le Xanthyletin.

II-4-4-Les coumarines substituées par un cycle pyrone : ont un cycle pyrone substitué en 3ème ou 4ème position de l'atome de carbone. Par exemple la Warfarin[11] (Figure4).

En raison de leur large champ d'applications biologiques, thérapeutiques et pharmaceutiques, les coumarines et leurs dérivés ont suscité une grande attention. Ils montrent des applications dans tous les domaines comme l'inorganique, le biologique et l'analytique. Les techniques de

Chapitre I : Recherche bibliographique

fluorescence et de spectroscopie UV/Visible seront utilisées pour l'analyse expérimentale des coumarines et de leurs dérivés.

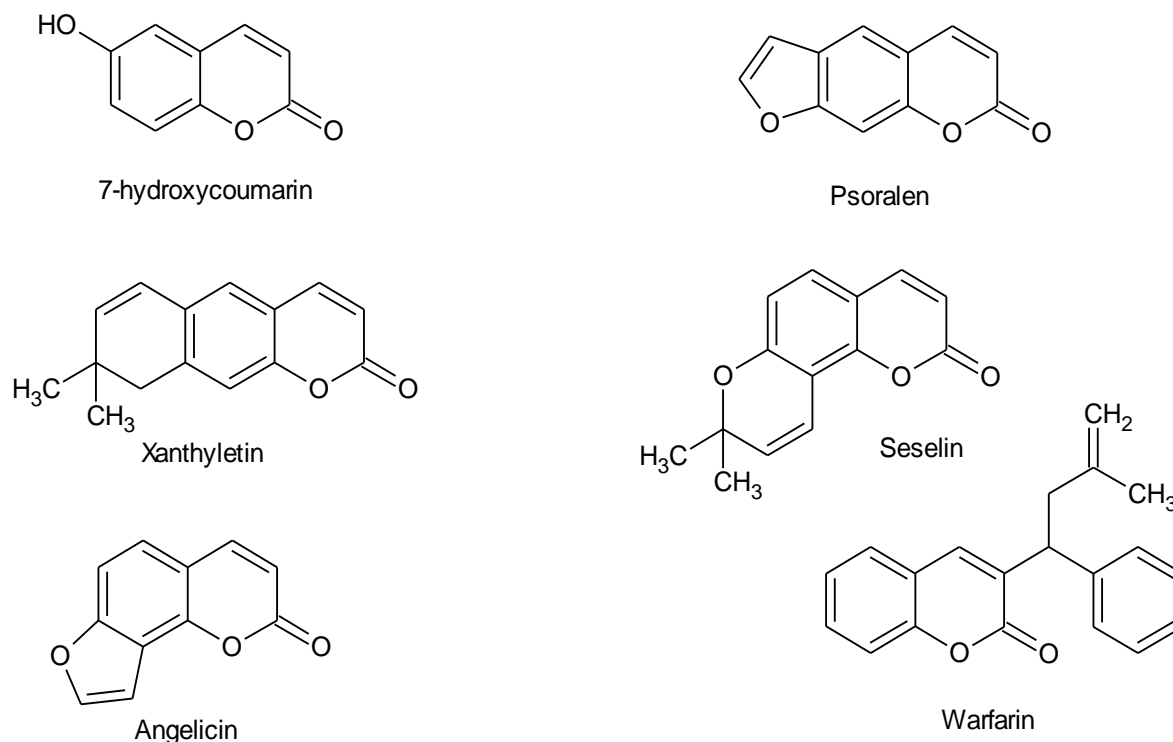


Figure I.4 : Structure des dérivés de la coumarine [11]

II-5- Synthèse des coumarines :

II-5-1-La réaction de Perkin : La réaction de Perkin (**Schéma I.1**) correspond à une condensation aldolique de l'anhydride acétique avec le salicylaldéhyde (ortho-hydroxybenzaldéhyde) en présence d'un sel alcalin de l'acide acétique [12].

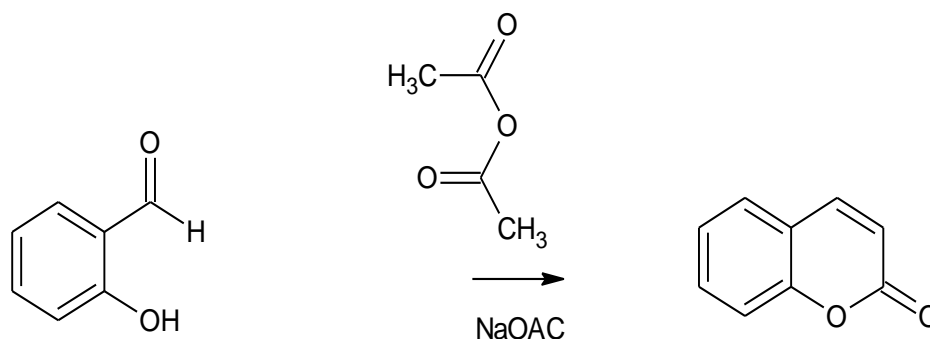


Schéma I.1 : La réaction de Perkin

II-5-2-La réaction de Pechmann : La réaction de Pechmann (**Schéma I.2**) consiste en une

Chapitre I : Recherche bibliographique

condensation d'un phénol avec un cétoester en milieu acide. Le mécanisme réactionnel implique une transestérification suivie d'une cyclisation en présence d' AlCl_3 (Friedel-Crafts) et d'une déshydratation [13].

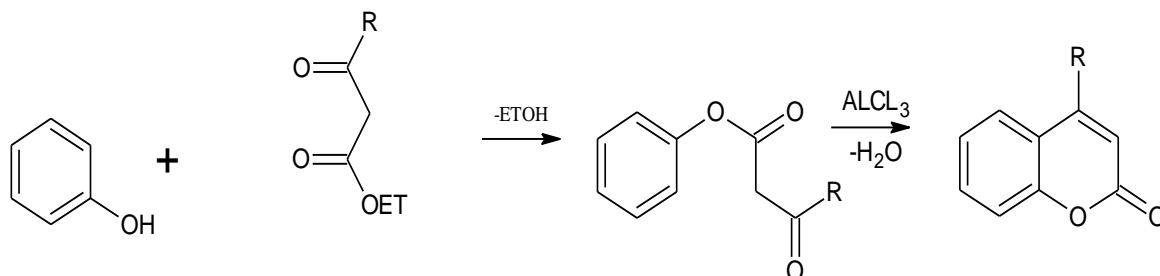
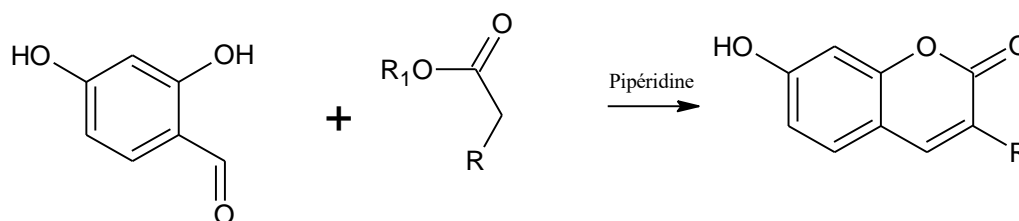


Schéma I.2 : La réaction de Pechmann

II-5-3-La réaction de Knoevenagel : Knoevenagel a développé une méthode pour la synthèse des dérivés de la coumarine à partir de l'*o*-hydroxyaldéhyde en les condensant avec les malonate d'éthyle, acétoacétate d'éthyle, cyanoacétate d'éthyle, en présence de la pipéridine, pyridine, et autre base organique. (Schéma I.3)



($R_1 = \text{H, Me, ET}$)

($R = \text{COOET, COCH}_3$)

Schéma I.3 : La réaction de Knoevenagel

Plusieurs auteurs ont pu utiliser cette réaction avec succès en changeant les réactifs et les conditions expérimental afin d'améliorer les rendements et réduire la complexité des réactions (Schéma I.4).

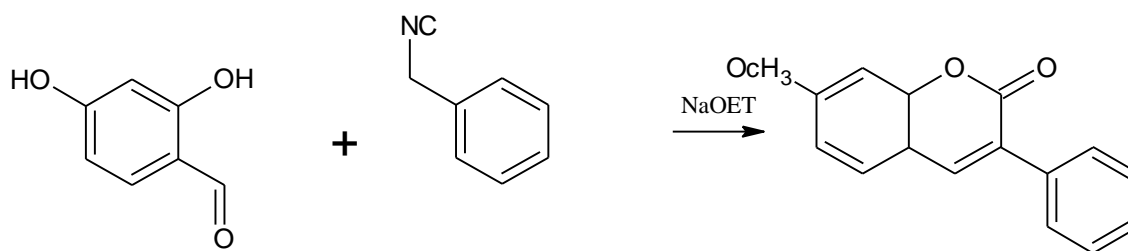


Schéma I.4 : La réaction de cyclisation catalytique.

Réactions de cyclisation catalytiques [14]. Récemment, une réaction a été décrite. Plusieurs autres réactions ont été utilisées pour la synthèse des coumarines, comme le réarrangement de Claisen [15], Wittig [16].

II-6- Toxicité des coumarines :

La coumarine n'est pas toxique en soi, elle peut être convertie par les champignons, en une toxine le dicoumarol qui est typiquement présent dans le foin moisi ; chez le bétail, le dicoumarol provoque des hémorragies fatales en inhibant la vitamine K qui est un facteur de coagulation du sang [17, 18, 19].

Chez l'être humain la consommation des espèces végétales qui renferment des furanocoumarines linéaires ou angulaires provoque, s'il est accompagné d'une exposition à la lumière solaire, une dermatite phototoxique d'intensité variable allant du simple érythème jusqu'à l'apparition de bulles et de vésicules au niveau des zones exposées, quelques jours après le contact, les zones touchées présentent une hyper pigmentation [20]. Les furanocoumarines linéaires peuvent être le support de cycloaddition avec les bases pyrimidiques de l'ADN ou de l'ARN, la duplication des brins est alors bloquée ainsi que la traduction des ARN. Cette propriété est souvent invoquée pour expliquer les caractères mutagènes et carcinogènes de ces molécules [20].

II-7- Propriétés pharmacocinétique de la coumarine :

II-7-1- Absorption, biodisponibilité et distribution :

Selon Lake [21], les études pharmacocinétiques réalisées chez l'Homme montrent que la coumarine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale et largement métabolisée par le foie lors d'un premier passage hépatique, avec seulement 2 à 6 % atteignant la circulation systémique sous sa forme d'origine. La vitesse d'absorption de la coumarine est rapide.

Par ailleurs, une étude réalisée chez l'Homme montre que la métabolisation de la coumarine en 7-hydroxycoumarine (sous forme libre et conjuguée) peut varier selon les formes ingérées. En effet, 8 heures après la prise orale d'une gélule de coumarine isolée ou d'une infusion de cannelle, la concentration urinaire mesurée de 7-hydroxycoumarine (sous forme libre et conjuguée) est équivalente [22], tandis que les autres formulations testées

Chapitre I : Recherche bibliographique

(gélule de poudre d'écorce ou pâtisserie à base d'écorce de cannelle) ont montré une plus faible biodisponibilité de la coumarine.

II-7-2- Métabolisme et excrétion :

Chez l'Homme, la coumarine est très largement métabolisée au niveau hépatique par l'isoforme CYP2A6 du cytochrome P450 en 7-hydroxycoumarine, ce qui conduit ensuite à une élimination rapide par voie urinaire sous forme de dérivés glucurono conjugués, correspondant à 80-90% de la coumarine absorbée [23-24].

Même si la principale voie métabolique de la coumarine identifiée chez l'Homme est la voie de la 7-hydroxycoumarine une proportion significative de la population humaine produit, du fait du polymorphisme génétique humain dans le métabolisme de la coumarine [25], un intermédiaire époxyde potentiellement toxique. Ainsi, des études comparatives en Europe du Sud et en Asie ont montré qu'un grand nombre d'individus présentait un polymorphisme du CYP2A6 induisant l'utilisation d'autres voies métaboliques que la voie de la 7-hydroxycoumarine [26, 27].

Chez le rat, la voie majoritaire de métabolisation de la coumarine implique la formation de la coumarine-3,4-époxyde par une réaction catalysée principalement par le CYP2A1.

Chez la souris, cette voie d'époxydation en 3,4 de la coumarine représente également la voie majoritaire ; ce pendant la susceptibilité de cette espèce à la toxicité de la coumarine est bien moindre que chez le rat [28]. Ceci a conduit certains auteurs à conclure que c'est la transformation du 2-hydroxyphénylacétaldéhyde en acide 2-hydroxyphénylacétique qui représente le principal facteur de variabilité et de susceptibilité entre espèces, puisque chez le rat le métabolite majoritaire retrouvé est le 2-hydroxyphényléthanol et non l'acide correspondant comme cela est observé chez la souris [28,29].

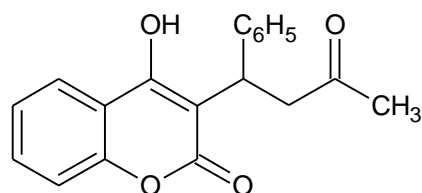
III- Activités biologiques :

La coumarine est à la base de plusieurs molécules douées d'activités biologiques qui possèdent un grand domaine d'application en pharmacie, en agroalimentaire et en cosmétique. Parmi ses nombreuses activités, on peut citer:

III-1-Activité anticoagulante:

Des études menées par l'équipe de **S.Vilar** et celle de **Ansell**, ont conduit au

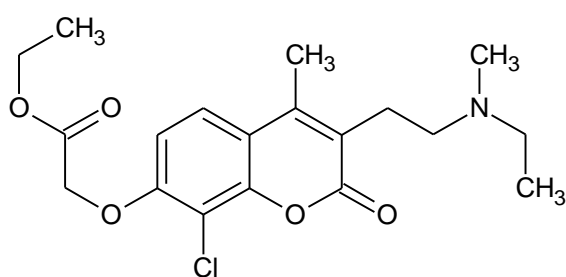
Warfarine, un dérivé doué d'activité anticoagulante [30,31].



Warfarine

III-2-Activité anti-inflammatoire et analgésique:

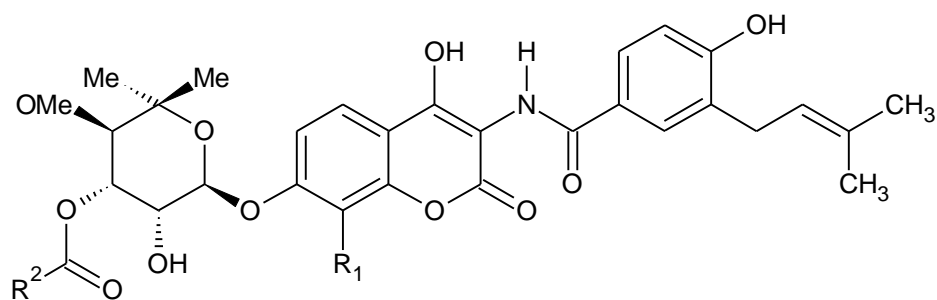
Han et collaborateurs ont observé que certains analogues de la coumarine tel que le Cloricromène¹⁴ manifestaient une activité anti-inflammatoire et analgésique.



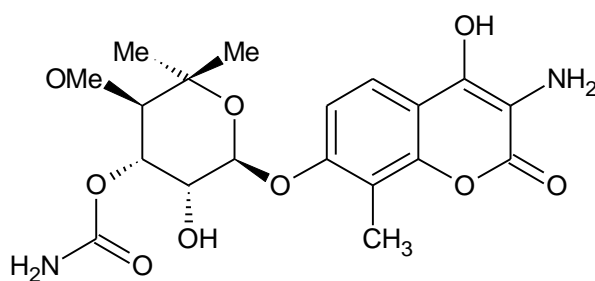
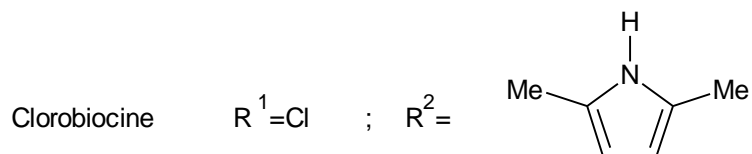
Cloricroméne

III-3-Antibiotique:

Le Novobiocine, le Clorobiocine et le Novenammine [32, 33, 34, 35,36] sont des antibiotiques à base de coumarine. Ils présentent un large spectre d'activité contre les bactéries Gram-positif, en particulier la méthiciline qui résiste aux souches de type staphylocoque.



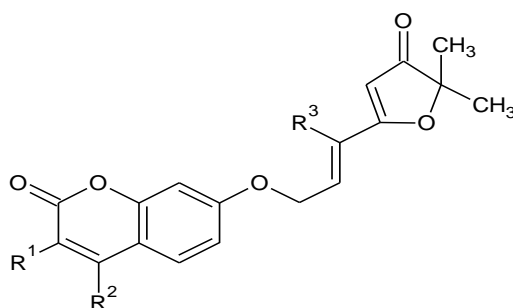
Novobiocine $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{NH}_2$



Novenammine

III-4-Activité anti-tumorale :

L'activité anticancéreuse a aussi été vérifiée par **Chimichi** et collaborateurs, qui ont pu exalter le pouvoir anti-tumoral de la Geiparvarin[37].



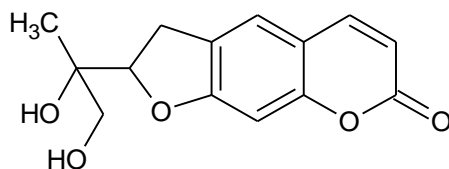
$R^1 = R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Me}$

Geiparvarin

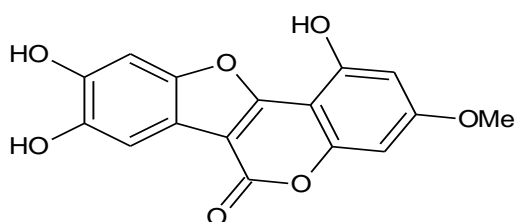
Chapitre I : Recherche bibliographique

III-5-Autres activités biologiques:

Des analogues de la coumarine sont doués d'activité pharmacologique. Ainsi le Prandiol [38] et le Wedelolactone [39] sont des antidotes, utilisés contre les morsures des serpents.

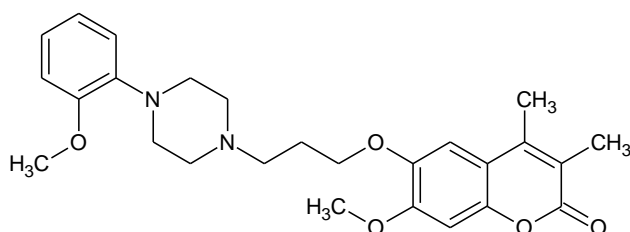


Prandiol



Wedelolactone

L'Ensaculin [40], quant à lui, est surtout utilisé dans la lutte contre la maladie "D'Alzheimer"



Ensaculin

Bibliographie

- [1]-Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Plantamedica*. 1997;63(6):508-510
- [2]- Kucherenko A, Flavin M T, Boulanger W A, Khilevich A, Shone R L, Rizzo JD, Sheinkman A K, Xu ZQ. *Chemical synthesis of nature products*. London: Blackwell science; 1995.
- [3]-Murray R D H, Mendez J, ET Brown S A. The Natural Coumarins: Occurrence, Chimie et Biochimie. *Plante, cellule et environnement*. 1982 ; 5 : 435-436
- [4]-Lacy A, O'Kennedy R. Études sur les coumarines et les composés apparentés à la coumarine pour déterminer leur rôle thérapeutique dans le traitement du cancer. *PubMed*. 2004;10(30):3797-3811
- [5]- Nabila B. Séparation et détermination de structure des métabolites secondaires de *Cachrylibanotis*. L. Constantine : faculté des Sciences exactes Département de Chimie ; 21 Avril 2013
- [6]- Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* 4^{ème} édition. Paris : Tec&Doc; 2009
- [7]- Boisdé P M, Meuly W C. Coumarin. *Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4^{ème} édition; 2007.
- [8]-L. Wu, X. Wang, W. Xu, F. Farzaneh, R. Xu. La structure et les fonctions pharmacologiques des coumarines et de leurs dérivés *Curr. Med. Chem.* 16, 4236-4260, (2009).
- [9]-John Roberts D, Marjorie Caserio C. *Chimie Organique Moderne*. Paris: Ediscience; 1968
- [10]-Bruneton J ;(pharmacognosie photochimie plantes médicinales). 2^{ème} édition, Paris (1999).
- [11]- Lacy A, O'Kennedy R (2004) Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Curr Pharm Des* 10(30):3797-3811. <https://doi.org/10.2174/1381612043382693>
- [12]-W.H. Perkin. *J. Chem., Soc.*, 21, (1868).
- [13]-Hv. Pechmann. *J. Chem., Soc.*, 17, 929, (1884).
- [14]-Saidi, M.R.; Bigdeli, K. *J. Chem. Res. (S)*. **1998**, 800.
- [15]-Cairns, N.; Harwood, L.M.; Astles, D.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 3101.
- [16]-Shockravi, A.; Valizadeh, H.; Heravi, M. M.; Ghadim, H. A. *J. Chem. Res. (S)*.

Chapitre I : Recherche bibliographique

2003,718.

- [17] Schorderet M., 1992. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. OPU, Alger, p918, (1992).
- [18]- Repcak M., Imrich J., Fanekova M. Umbelliferone, a stress metabolite of Chamomilla recutita
- [19]- Khan I., Kulkari M.V., Gopal M., Shahabuddin. Synthesis and biological evaluation of novel angularly fused polycyclic coumarins. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3584-3587, (2005).
- [20]- Bruneton, J. Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes médicinales, 3^{ème} Edition, Tec et Doc, Paris (1999).
- [21]- Lake, B.G. 1999. "Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment." *Food Chem Toxicol* 37(4):423-453
- [23]- Egan, D., R. O'Kennedy, E. Moran, D. Cox, E. Prosser, et R. Douglas Thornes. 1990. "The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds." *Drug Metab Rev* 22 (5):503-529.
- [24]- Wittgen, H. G., J. J. van den Heuvel, P. H. van den Broek, S. Siissalo, G. M. Groothuis, I. A. deGraaf, J. B. Koenderink, et F. G. Russel. 2012. "Transport of the coumarin metabolite 7-hydroxycoumarin glucuronide is mediated via multidrug resistance-associated proteins 3 and 4." *Drug Metab Dispos* 40 (6):1076-9. doi:10.1124/dmd.111.044438.
- [25]- Fernandez-Salguero, P., S. M. Hoffman, S. Cholerton, H. Mohrenweiser, H. Raunio, A. Rautio, O. Pelkonen, J. D. Huang, W. E. Evans, J. R. Idle, et al. 1995. "A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human CYP2A6 genes and identification of variant CYP2A6 alleles." *Am J Hum Genet* 57(3):651-60.
- [26]- Iscan, M., H. Rostami, T. Güray, O. Pelkonen, et A. Rautio. 1994. "Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in a Turkish population." *Eur J Clin Pharmacol* 47 (4):315-318.
- [27]- Oscarson, M., R. A. McLellan, H. Gullstén, Q.-Y. Yue, M. A. Lang, M. L. Bernal, B. Sinues, A. Hirvonen, H. Raunio, ETO. Pelkonen. 1999. "Characterisation and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population." *F EBS Lett*. 448 (1):105-110.
- [28]- Born, S. L., A. M. Api, R. A. Ford, F. R. Lefever, et D. R. Hawkins. 2003. "Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats." *Food Chem Toxicol* 41 (2):247-58. doi:10.1016/s0278-6915 (02)00227-2.

Chapitre I : Recherche bibliographique

- [29] Vassallo, J.D., S.M. Hicks, G.P. Daston, et L.D. Lehman-McKeeman. 2004. "Metabolic detoxification determines species differences in coumarin-induced hepatotoxicity." *Toxicol Sci* 80 (2):249-57. doi:10.1093/toxsci/kfh162.
- [30] S. Vilar.; E. Quezada.; L. Santana.; E. Uriarte.; M. Yanez.; N. Fraiz.; C. Alcaide.; E. Cano.; F. Orallo. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 16, 257-261
- [31] I. J. Ansel. D. Bergqvist. *Drugs*. **2004**, 64, 1.
- [32] W.G. David; H. Roger.; A. W. Seanette. *Tetrahedron Lett.* 2005, 61, 10683-10688.
- [33] D.W. Gammon.; R. Hunter.; S.A. Wilson. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3141-3144.
- [34] B. Musicki.; A.M. Periers.; L. Piombo.; P. Laurin.; M. Klich.; C.D. Hamelin.; P. Lassaigne.; A. Bonnafant. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9259-9262.
- [35] A.M. Periers.; P. Laurin.; Y. Benedetti.; S. Lachaud.; D. Ferroud.; A. Iltis.; J.L. Haesslein.; M. Klich.; G.L'Hermitte.; B. Musicki. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 867-871.
- [36] W.G. David.; H. Roger; Seanette, A.W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 61, 10683-10688.
- [37] S. Chimichi.; M. Boccalini. B. Cosimelli. G. Viola.; D. Vedaldi. D. A. Francesco. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7473-7476.
- [38] R. V. Rozhkov. R. C. Larock. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6314-6320.
- [39] Naser, H.B.; Stolze, B. Zanker, K.S. *Second Proceedings of International Society of Coumarin Investigators*; Springer Berlin, 1994.
- [40] Q. Shen.; Q. Peng.; J. Shao.; X. Liu.; Z. Huang.; X. Pu.; M. Lin.; L. Y. Ming.; A. S. C. Chan.; L. Gu. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2005**, 40, 1307-1315.

Chapitre II
Méthodes de la chimie
quantique

Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

I-Introduction :

Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée.

On distingue généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Les méthodes non empiriques (ou ab initio), les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques, basées sur l'équation de Schrödinger dont la résolution vise à déterminer la fonction d'onde du système étudié. Dans ce cas, la fonction d'onde détermine complètement les propriétés du système étudié.
- La méthode dite de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et elle est actuellement très utilisée dans les calculs.

Dans ce qui suit, nous allons donner un aperçu sur les deux méthodes Hartree Fock et semi empirique et nous détaillerons la méthode que nous avons utilisée dans notre étude théorique à savoir la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour DensityFunctionalTheory).

II- Equation de Schrödinger pour un système poly électronique :

L'équation de Schrödinger [1] d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

E est l'énergie totale du système et \hat{H} représente l'hamiltonien.

Ψ est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons.

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) l'opérateur hamiltonien s'écrit:

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \quad (2)$$

$\hat{T}_E(r) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i$ Opérateur énergie cinétique électronique.

Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

$$\hat{T}_N(R) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2M_K} \Delta_K \quad \text{Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux de masse } M_K.$$

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad \text{Opérateur d'attraction électron - noyau.}$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Opérateur de répulsion électron - électron.}$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad \text{Opérateur de répulsion noyau - noyau.}$$

$$\Delta_i : \text{opérateur Laplacien du } i^{\text{ième}} \text{ électrons est tel que : } \Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2},$$

Z_K, Z_L représentent les charges du $K^{\text{ième}}$ et $L^{\text{ième}}$ noyau.

r_{iK}, r_{ij} et r_{KL} caractérisent respectivement la distance entre l'électron i et le noyau K , la distance entre les deux électrons i et j et enfin la distance entre les noyaux K et L .

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

- L'approximation non relativiste, qui 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 [2], basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci est dû à la masse beaucoup plus faible des électrons. Sur ce fait on peut considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux figés.

Dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule $\Psi(r, R)$ s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques $\Psi_{el}(r, R)$ par des fonctions nucléaires $\Psi_N(R)$:

$$\Psi(r, R) = \Psi_{el}(r, R) \Psi_N(R) \quad (3)$$

r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Le problème se réduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique:

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R)$$

(4)

E_{el} est l'énergie électronique et \hat{H}_{el} est l'hamiltonien électronique donné par:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (5)$$

A cause du terme de répulsion électronique $\hat{V}_{EE}(r)$, La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes simples tels que l'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes.

III- Les méthodes de Hartree-Fock :

La méthode de Hartree-Fock[3, 4] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien(5) en utilisant une fonction d'onde Ψ écrite sous forme d'un déterminant de Slater [5]. La fonction d'onde est obtenue en partant de n'importe quel déterminant de Slater d'essai construit à partir de n spin orbitales (les n spin orbitales proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β).

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_m \right| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (7)$$

\hat{H}_{el} représente l'hamiltonien du système.

Les équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit à base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock. Pour simplifier les équations Hartree-Fock, Roothaan a remplacé chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation CLOA (Combinaison linéaire d'orbitales atomiques)[6], donnée par la relation suivante :

$$\phi_k = \sum_{t=1}^N C_{tk} \varphi_t \quad (8)$$

L'introduction de cette approximation conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (9)$$

F est la matrice de Fock, e_k est l'énergie de l'OM ϕ_k et S est la matrice des intégrales de recouvrement.

La résolution du système séculaire (9), aboutit aux énergies e_k et aux coefficients C_{tk} des OM Φ_k .

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock (E_{HF}) appelée énergie de corrélation électronique [7] ; donné par :

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (10)$$

La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [8] et les méthodes de perturbation de MollerPlesset (MP2, MP4, ...)[9].

IV-Les méthodes semi empiriques :

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plus part des intégrales de répulsion électroniques [10]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs

mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.

- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.

- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [12], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que:

$$\int \varphi_r(\mathbf{i}) \varphi_s(\mathbf{i}) d\tau_{\mathbf{i}} = \int \varphi_r(\mathbf{i}) \varphi_s(\mathbf{i}) d\tau_{\mathbf{i}} \delta_{rs} \quad (11)$$

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

L'application du RDN donne trois niveaux d'approximation:

- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [13].
- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [14].
- L'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [15], qui consiste à négliger toutes les intégrales dans lesquelles intervient le recouvrement différentiel de deux orbitales atomiques appartenant à deux atomes différents.

V- La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) :

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction $F[f]$ à toute fonction f . En d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [16, 17] qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique $\rho(r)$.

Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des N électrons dans le volume élémentaire dr et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégré sur les coordonnées des $N-1$ électrons, donnée par l'équation (12):

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad (12)$$

Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn[18].

V-1-Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK) :

« La densité électronique $\rho(r)$ détermine le potentiel extérieur $V_{ext}(r)$ » Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque.

« Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système » Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur $v(r)$ est celle qui minimise cette énergie.

V-2-Les équations de Kohn-Sham(KS) :

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel. Dans ces conditions, Kohn et Sham (1965)[19] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit:

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (13)$$

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ devient:

$$E[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{XC}[\rho(r)] \quad (14)$$

$$\text{Avec: } E_{XC}[\rho(r)] = [T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]] + [V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]] \quad (15)$$

Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

Cette équation contient en particulier la différence en énergie cinétique des systèmes en interaction et sans interaction.

La résolution des équations de Kohn-Sham se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) et aboutit à l'énergie électronique totale du système.

Bien que les équations de Kohn-Sham soient semblables aux équations de Hartree-Fock, elles sont en réalité sans véritable point commun. En effet la description mathématique de la corrélation électronique n'est pas la même pour ces deux méthodes. Dans les méthodes *ab initio* il faut passer à des méthodes post-HF pour inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation, alors que dans la méthode DFT la corrélation est incluse dans l'énergie obtenue. Au plan pratique, la prise en compte de la corrélation électronique dans la DFT ne conduit pas à une augmentation considérable du temps de calcul comme c'est le cas dans les théories de type post Hartree-Fock [20].

Le véritable problème dans l'utilisation de la DFT est de trouver une bonne approximation de la fonctionnelle E_{xc} qui, bien qu'universelle est inconnue. On sait simplement qu'elle dépend du «trou d'échange corrélation» qui n'est autre que la zone de déplétion créée autour de l'électron par un autre électron du fait du respect du principe de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion de Coulomb qui empêche deux électrons de se trouver au même point de l'espace.

V-3- Différents types de fonctionnelles :

En pratique on distingue trois grandes familles de fonctionnelles d'échange et de corrélation [21] :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation) [22] basées sur le modèle du gaz uniforme d'électrons. Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin α et une contribution des électrons de spin β .

- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86 [23]

(Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke[24] (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof)[25]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91 [26] et LYP [27] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [24] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction[28].

- Les fonctionnelles de type hybride combinant une partie de l'énergie d'échange HF et des fonctionnelles de la densité. Nous citerons ici les fonctionnelles très connues comme B3LYP[26] avec 20 % d'échange Hartree-Fock, et PBE0[27] avec 25 % d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnelles hybrides a été développée par différents groupes ; elles sont dites à séparation de portée (Range-SeparatedHybrids, RSH)[28]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnels ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnels hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

Bibliographie

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Physik*, 79, 1926, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, 84, 1927, 457.
- [3] D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 24, 1928, 89.
- [4] V. Fock, *Z. Physik*, 61, 1930, 126.
- [5] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 35, 1930, 509, *ibid*, 34, 1959, 1293.
- [6] C. C. J. Roothaan :*Rev. Mod. Phys.* 23, 1951, 69.
- [7] A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. *Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms*, New Haven, Conn , Yale-University Press, 1970.
- [8] I. Shavitt, *Methods of electronic structure theory*, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.
- [9] C. Möller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.* 46, 1934, 618.
- [10] J. L. Rivail, *Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes*, Inter Editions, Paris, 1989.
- [11] C. J. Cramer, *Essential of Computational Chemistry Theories and models*, John Wiley & Sons, England, 2004.
- [12] R. G. Parr, *J. Chem. Phys.* 20, 1952, 239.
- [13] J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal , *J. Chem. Phys.* 43, 1965, S136.
- [14] J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* 47, 1967, 2026.
- [15] M. J. S. Dewar et W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1977, 4899.
- [16] a) L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*23,1927, 452. b) Fermi, E. *Rend. Accad.*, 1927, 6, 602.
- [17] a) E. Z. Fermi, *Phys.*, 48, 1928, 73; b) E. Z. Fermi, *Rend. Accad.*7,1928, 342.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136, 1964, 864.
- [19] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev. A*, 140, 1965, 1133.
- [20] W. Kutzelnigg, W. Klopper, *J. Chem. Phys.*94, 1985, 1991.
- [21] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, *J. Phys. Chem.* 111, 2007, 10439.

Chapitre II: Les méthodes de la chimie quantique

- [22] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* 58, 1980, 1200 . b) T. Ziegler, *Chem. Rev.* 91, 1991, 651.
- [23] J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B.* 33, 1986, 8800.
- [24] A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* 38, 1988, 3098.
- [25] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 77, 1996, 3865. b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 78, 1997, 1396.
- [26] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B.* 46, 1992, 6671.
- [27] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* 37, 1988, 785.
- [28] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* 91, 2003, 146401.
- [29] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 2, 1934, 767.
- [30] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 7, 1939, 911.
- [31] L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 1936, 1486.
- [32] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 55, 1981, 117.
- [33] R. Cammi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 16, 1995, 1449.
- [34] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 94, 1994, 2027.

Chapitre III

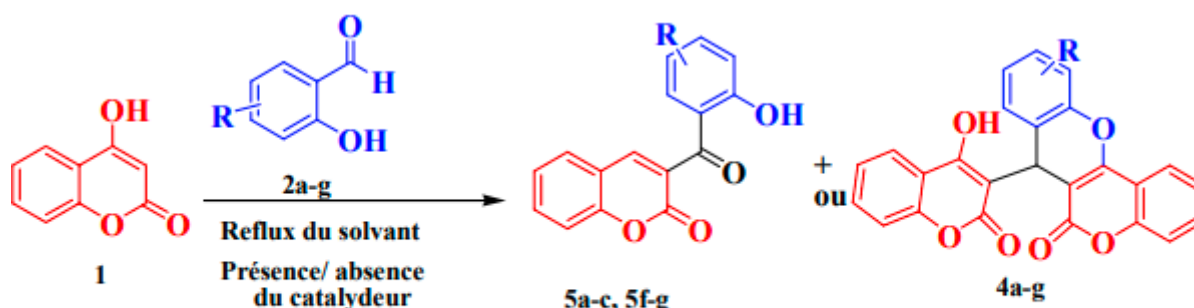
Résultats et discussion

I- Introduction :

Nous rapportons dans ce travail, une étude théorique des propriétés moléculaires, de l'activité anti- oxydante et des propriétés pharmacocinétiques de composés coumariniques. Les coumarines et leurs dérivés sont principalement employés comme composants actifs dans la formulation des pesticides et des additifs dans la fabrication de produits pharmaceutiques, alimentaires et cosmétiques

La réaction de la 4- hydroxycoumarine avec une série d'o-hydroxyarylaldehydes, réalisée dans différentes conditions de solvant, de catalyseur et dans différents modes d'activation aboutit à la formation des deux produits poly-hétérocycliques possibles. Les produits qui en résultent donnent deux séries différentes de composés hétérocycliques 4a-g, 5a-c, e-f (**Schéma 1**) [1].

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail quelques composés synthétisés (**4a**, **4b**, **4e**, **4f**, **5a**, **5b**, **5e** et **5f**) ainsi que quelques composés modélisés non synthétisé expérimentalement.



a: H, b: 3-OH, c: 4-OH, d: 5-OH, e: 5-NO₂, f: 5-I, g: benzo [f].

Schéma 1: Synthèse des composés **4** et **5**.

II- Les Composés étudiés :

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail quelques molécules synthétisées, pour les coumarines des composés **4** (que nous noterons la **série 1**) et les bis-coumarines des composés **5** (que noterons la **série 2**) (voir schéma 1). Les composés pour chaque série, possèdent le même squelette de base et diffèrent par la nature du substituant.

Série1: C1(R=H), C2 (R= 3-OH), C3 (R=5-NO₂), C4 (R=5-I)

Avec : **C1=4a, C2=4b, C3=4e, C4=f**

Série2: C8(R=H), C9 (R= 3-OH), C10 (R=5-NO₂), C11 (R=5-I).

Avec : **C8=5a, C9=5b, C10=5e, C11=f**

Nous allons aussi considérer quelques composés non synthétisés expérimentalement dans le cas de la **série 1**, le but est d'étudier l'effet de la position du substituant ainsi que l'ajout d'un groupement hydroxyle sur les propriétés de ces composés. Les composés proposés sont : **C5(R=3-5-OH), C6 (R= 3-NH₂) et C7 (R=5-NH₂).**

III- Méthode de calcul :

Dans notre étude, nous avons d'abord optimisé tous les composés en utilisant la méthode DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) et la fonctionnelle B3LYP [2] avec la base d'orbitales atomiques 6-31G* pour les composés (**C1-C3 et C5-C10**), Pour les composés **C4 et C11** nous avons utilisé la base d'orbitales atomiques LANL2DZ.

Tous nos calculs ont été réalisés au moyen de programmes Gaussian 09 [3]. Ces calculs d'optimisation de géométrie sont suivis d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration. Par la suite, nous avons utilisé le logiciel GausView [4] pour visualiser les résultats obtenus et pour les structures en trois dimensions.

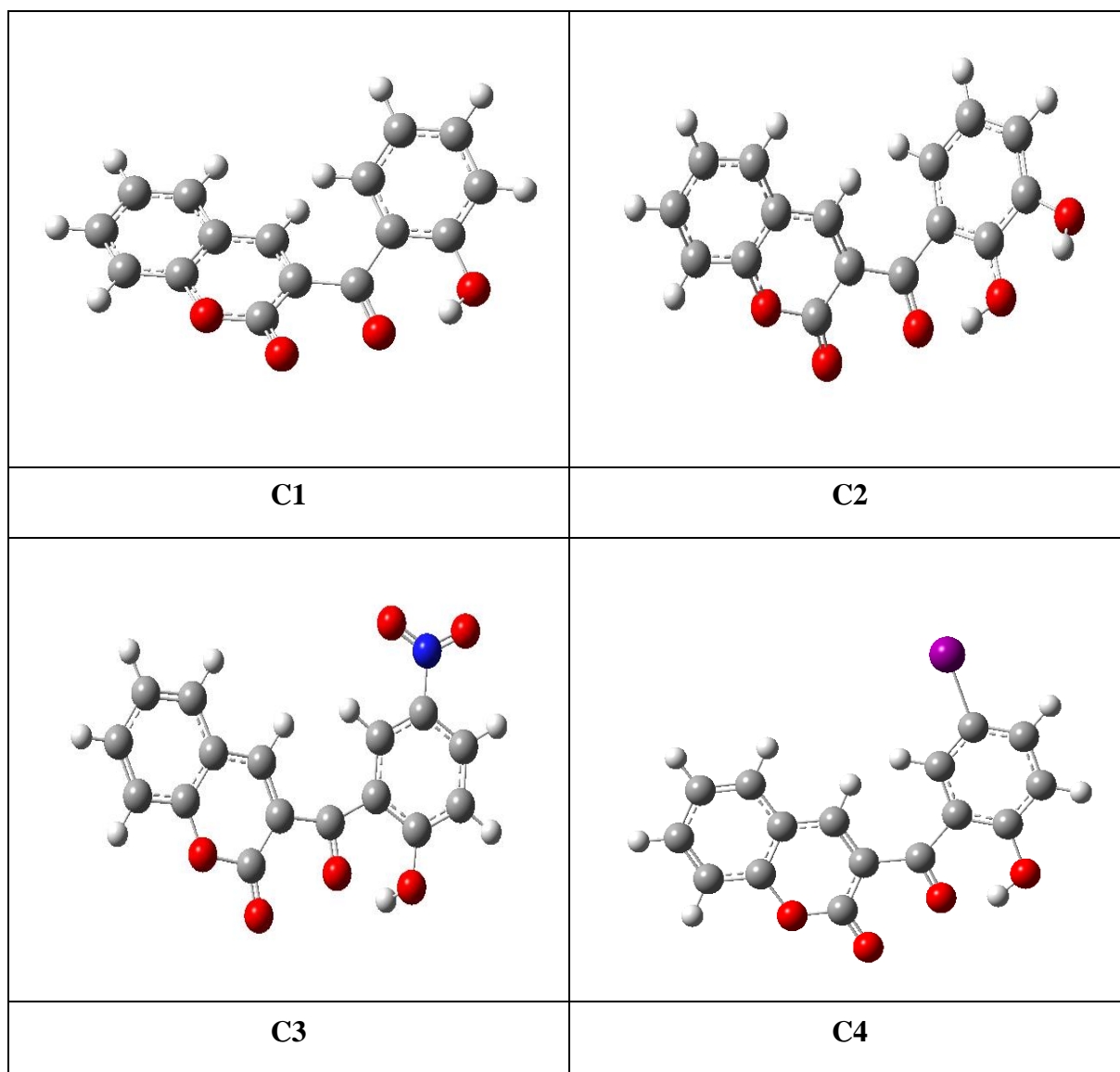
Pour déterminer les propriétés ADMET nous avons utilisé la plateforme PreADMET et les propriétés drug-likenes, la plateforme SwissADME [5].

IV-Structures optimisées :

Les composés étudiés dans ce travail ont été complètement optimisés au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse. Cette étape est très importante car elle nous permet d'avoir la géométrie la plus stable qui correspondent aux minimums dans la surface d'énergie potentielle.

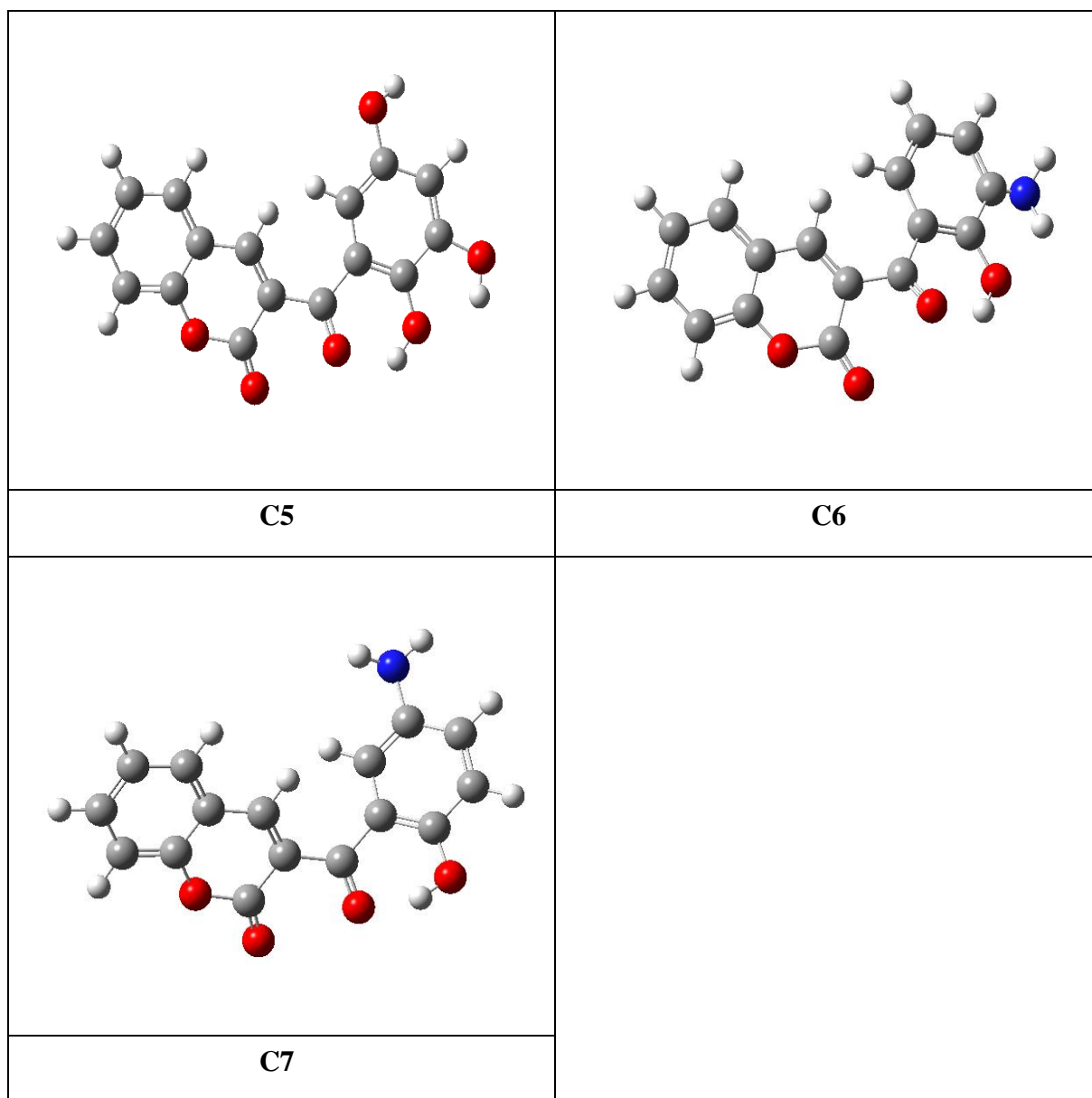
Les structures en 3D optimisées des composés constituant la série1 (coumarines) sont regroupées dans le tableau ci-dessous (tableau 1), et celles de la série2 (bis-coumarines) sont regroupées dans le tableau ci-dessous (tableau 3)

Tableau 1. Géométries optimisées des composés constituant la série1



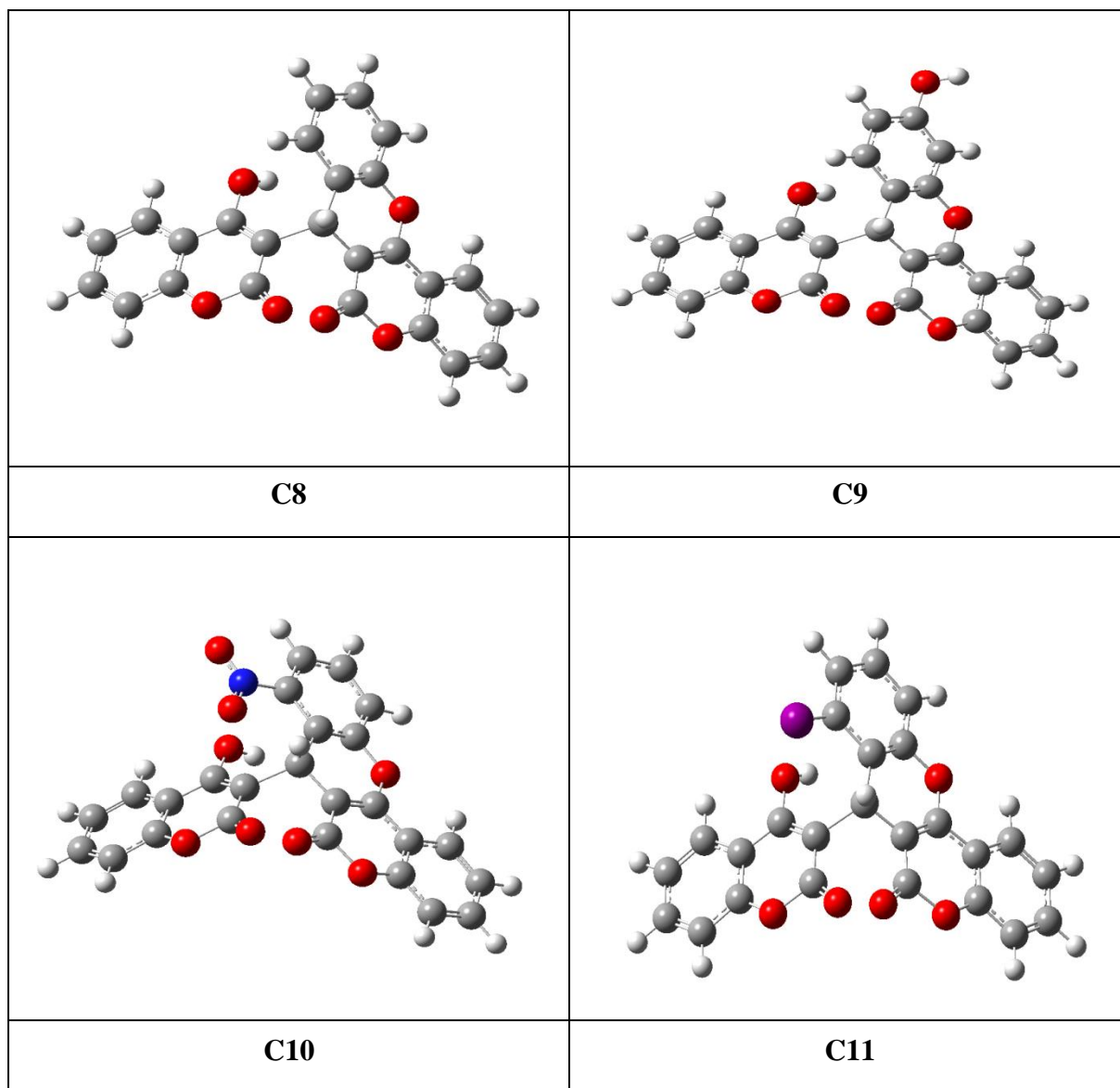
Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau 2. Géométries optimisées des composés non synthétiser constituant la série 1



Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau 3. Géométries optimisées des composés constituant la série 2



V- Résultats et discussion :

V-1- Etude des composés de la série 1

V-1-1- Energies totales et moments dipolaires :

Les Energies et les moments dipolaires calculés au niveau B3LYP/6-31G* pour les composés de la série 1 sont donnés dans le tableau 4 et représentés sur la figure III.1.

Tableau 4. Energies totales moments dipolaires calculés pour les composés de la série 1.

Composés	Substituant R	E+zpe (Kcal/mol)	μ (Debye)
C1	H	-575191,107	7.39
C2	3-OH	-622393,162	8.40
C3	5-NO ₂	-703531,498	9.12
C4	5-I	-581867,92	9.25
C5	3-5-OH	-669587.725	9.21
C6	3-NH ₂	-609926.845	8.15
C7	5-NH ₂	-609924.263	7.29

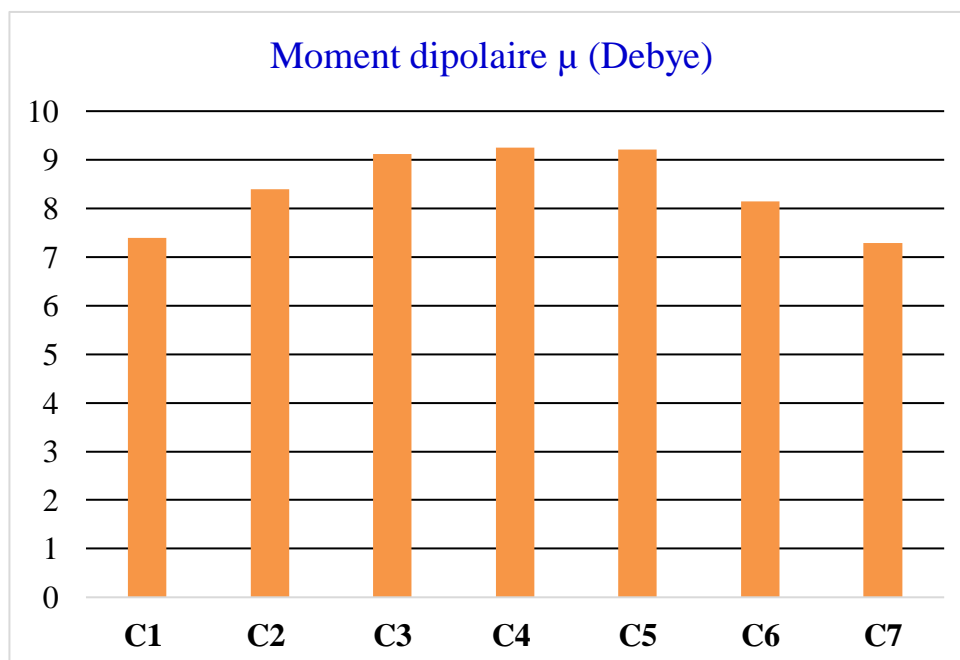


Figure III .1 : Représentation du moment dipolaire des composés étudiés.

Le moment dipolaire mesure la polarité de la molécule. Cette polarité est due à la différence

Chapitre III : Résultats et discussion

d'électronégativité entre les atomes qui la composent.

Les résultats consignés dans le tableau 1, montrent que :

- ❖ Le composé **C4** substitué par (**I**) possède le moment dipolaire le plus grand comparé aux autres composés. Les deux composés **C5** et **C3** substitués par (**3-5-OH**) et (**5-NO₂**) respectivement possèdent aussi un moment dipolaire élevé.
- ❖ Le composé le moins polaire de la série est le composé **C7** substitué par (**5-NH₂**).

Notons que l'ordre de polarité calculé est le suivant :

C4 > C5 > C3 > C2 > C6 > C1 > C7

-Comparons maintenant la polarité des composés substitués par une amine (**NH₂**) :

L'ordre de polarité donné par nos calculs est le suivant :

C6 > C7

- ❖ Le composé **C6** substitué par (**3-NH₂**) possède le moment dipolaire le plus élevé comparé au composé **C7** substitué par (**5-NH₂**). Ce résultat montre que la position de l'amine dans le composé **C7** (**5-NH₂**) fait diminuer la valeur du moment dipolaire de **0.86 D** comparé au composé **C6** (**3-NH₂**).

V-1-2- Energie des orbitales moléculaires frontières et le gap HOMO-LUMO (ΔE) calculés :

Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO jouent un rôle particulier dans la réactivité des molécules :

- **HOMO** (Highest Occupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.
- **LUMO** (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons.
- Le gap HOMO-LUMO est un facteur déterminant en chimie quantique ; il permet de caractériser la stabilité d'une molécule alors que ces orbitales moléculaires jouent un rôle important dans la prédiction de la réactivité chimique d'une molécule [6,7].

Nous donnons dans le tableau 5, les résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les Gaps HOMO-LUMO (ΔE) calculés au B3LYP/6-31G*.

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau 5. Résultats des énergies des orbitales moléculaires frontières et les $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ (ΔE) calculés.

Composés	Substituant R	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$\Delta E_{ E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO}) }$ (eV)
C1	H	-6,38	-2,15	4,23
C2	3-OH	-6,03	-2,13	3,90
C3	5-NO₂	-6,80	-2,65	4,15
C4	5-I	-6,71	-2,71	4,00
C5	3-5-OH	-5,60	-2,11	3,49
C6	3-NH₂	-6,10	-2,08	4,02
C7	5-NH₂	-5,41	-2,10	3,32

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

Notons que plus l'écart énergétique LUMO-HOMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre lorsque ce gap énergétique est faible, un écoulement facile des électrons en découle, ce qui rend la molécule molle et plus réactive, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acide and Base).

- D'après nos résultats, nous notons que :

- ❖ Le composé **C1** substitué par (**R=H**) présente le $\text{Gap}_{\text{H-L}}$ le plus élevé, ce composé est donc le moins réactif de la série.
- ❖ Le composé **C7** substitué par (**R=5-NH₂**) présente le gap énergétique le plus faible, ce composé est le plus réactif de la série.
- ❖ En comparaison avec **R=H**, la substitution avec un groupement hydroxyle (OH) fait diminuer cet écart énergétique de 0,33 D (Composé **C2**), cet écart est diminué d'avantage avec la substitution d'un deuxième groupement hydroxyle (Composé **C5**). Nous concluons que la substitution avec des groupements hydroxyles font augmenter la réactivité de ces composés.
- ❖ La position des substituants est aussi un facteur important pour la réactivité des composés étudiés. En effet, le composé est plus réactif lorsque le NH₂ est en position 5 (**C7**) comparé au cas où le même substituant est en position 3 (**C6**).

V-1-3- L'énergie d'ionisation :

L'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire à fournir pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Selon le théorème de Koopmans [8], c'est une grandeur qui est toujours positive, ce qui signifie qu'il faut toujours fournir de l'énergie à un atome (molécule) pour lui arracher un ou plusieurs électrons.

Le potentiel d'ionisation (I) est défini comme $I = - E_{\text{HOMO}}$.

Les énergies d'ionisation calculées sont regroupées dans le tableau 6 et la figure III.2.

Tableau 6. Energies d'ionisation (I)

Composés	Substituant R	I (eV)
C1	H	6,38
C2	OH	6,03
C3	NO₂	6,8
C4	I	6,71
C5	OH	5,60
C6	3-NH₂	6,10
C7	5-NH₂	5,41

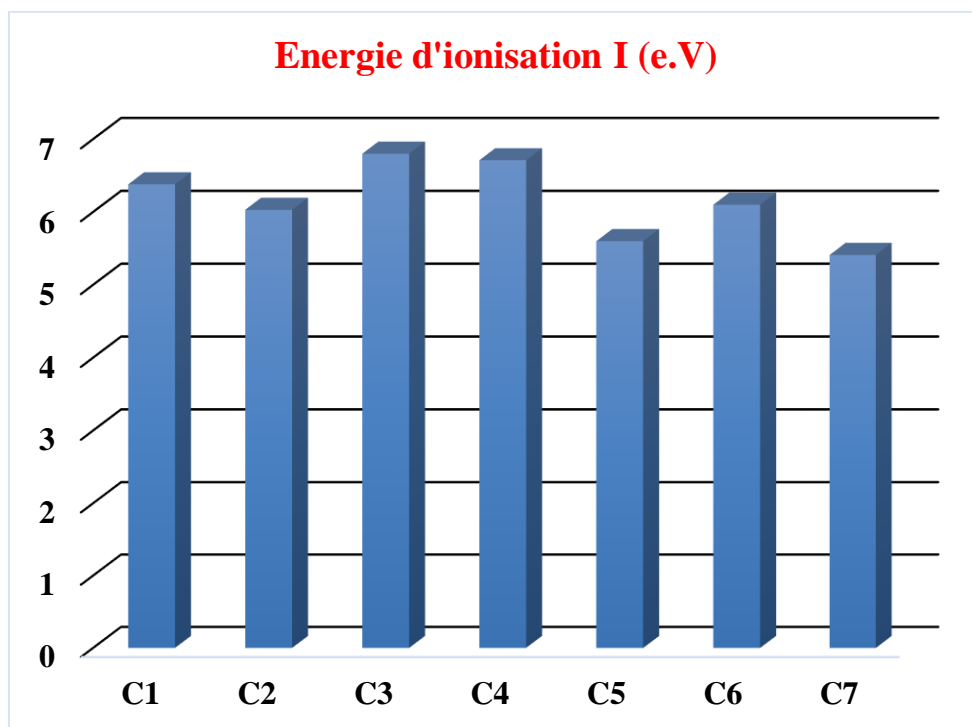


Figure III. 2 : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.

Notons que le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé. En effet, plus l'énergie de l'HOMO est élevée, plus l'énergie d'ionisation est faible, le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement.

- L'ordre décroissant de **l'énergie d'ionisation** donné par nos calculs est le suivant:



Le pouvoir donneur d'électron (**pouvoir anti oxydant**) décroissant est donc :



Le composé **C7** avec (**R= 5-NH₂**) caractérisé par l'énergie de l'HOMO la plus élevée (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant. La position 5 pour le NH₂ donne une meilleure activité antioxydante comparée à la position 3 (Composé C6).

- ❖ Le composé **C5**, substitué par (**R = 3-5-OH**) présente aussi un pouvoir antioxydant important comparé au composé **C2** substitué par (**R=3-OH**).
- ❖ Le composé **C3** avec (**R= 5-NO₂**) possède la plus faible énergie de l'HOMO et la plus grande énergie d'ionisation et par conséquent le plus faible pouvoir antioxydant.

Les mesures expérimentales ont montré que le composé **C2** présente une excellente activité

Chapitre III : Résultats et discussion

antioxydante suivie du composé **C4**, tandis que le composé **4e** ne présente pas d'activité significative. Nos résultats sont en bon accord avec l'expérience.

Remarquons aussi que les deux composés que nous proposons **C7** et **C5** présentent une meilleure activité antioxydante.

V-2- Etude des composés de la série 2

V-2-1- Les énergies et les moments dipolaires :

Les énergies et les moments dipolaires calculés au niveau B3LYP/6-31G* pour les composés de la série 2 sont donnés dans le tableau 7 et la figure III.3.

Tableau 7. Energies totales moments dipolaires calculés pour les composés de la série 2.

Composés	Substituant R	E+zpe (kcal/mol)	μ (Debye)
C8	H	-886678,31	7,92
C9	3-OH	-933545,13	7,23
C10	5-NO₂	-1014664,35	11,00
C11	5-I	-892962,26	10,48

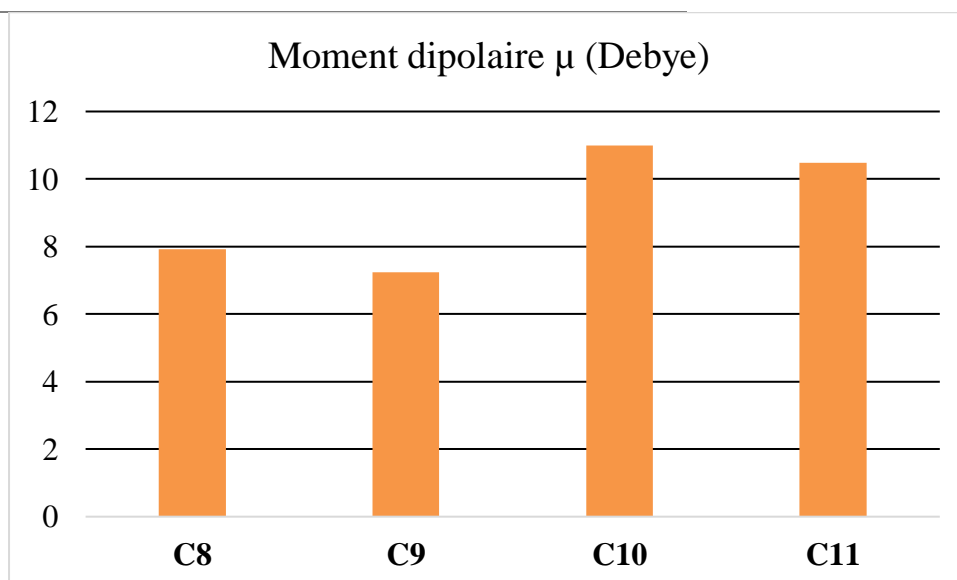


Figure III .3 : Représentation du moment dipolaire des composées étudiées.

Chapitre III : Résultats et discussion

L'analyse des résultats obtenus avec les différents substituants (le dioxyde d'azote **NO₂**, Iode **I**, l'hydrogène **H**, hydroxyle **OH**) montre :

- ❖ Le composé **C10** substitué par (**NO₂**) possède le moment dipolaire le plus grand comparé aux autres composés. Le composé **C11** substitué par (**I**) possède aussi un moment dipolaire élevé.
- ❖ Le moins polaire de la série est le composé **C9** substitué par (**OH**).
- ❖ L'ordre de polarité donné par nos calculs est le suivant: **C10 > C11 > C8 > C9**

V-2-2- Energie des orbitales moléculaires frontières et le Gap_{HOMO-LUMO} :

Nous donnons dans le tableau 8 les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les Gaps_{HOMO-LUMO} (ΔE) calculés au niveau B3LYP / 6-31G*.

Tableau 8 : Energies des orbitales moléculaires frontières et les GAP HOMO-LUMO (ΔE) calculés.

Composés	Substituant R	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	Gap _{HOMO-LUMO} (eV)
C8	H	-6,03	-1,72	4,30
C9	3-OH	-5,88	-1,70	4,18
C10	NO₂	-6,26	-2,19	4,07
C11	I	-6,45	-2,24	4,21

- Les résultats obtenus pour les composés de la série 2 donnés dans le **tableau7**, nous permettent de faire les remarques suivantes :

- ❖ Contrairement à la série 1, nous ne trouvons pas une très grande variation dans les gaps énergétiques (**Gap_{H-L}**) calculés pour les composés de la série 2, bien que les substituant soient différents.
- ❖ Le composé **C8** substitué par (**R=H**) présente le gap énergétique le plus élevé, ce composé est le moins réactif de la série.
- ❖ Le composé **C10** substitué par (**R=5-NO₂**) présente le gap énergétique le plus faible, ce composé est le plus réactif de la série.

Chapitre III : Résultats et discussion

V-2-3-L'énergie d'ionisation :

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété anti-oxydante des composés qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autre substance chimique à leur contact.

Les valeurs des énergies d'ionisation sont consignées dans le tableau 9 et la figure III.4.

Tableau 9 : Energies d'ionisation (I) et affinité électroniques calculées.

composés	Substituant R	I (eV)
C8	H	6,03
C9	3-OH	5,88
C10	NO₂	6,26
C11	I	6,45

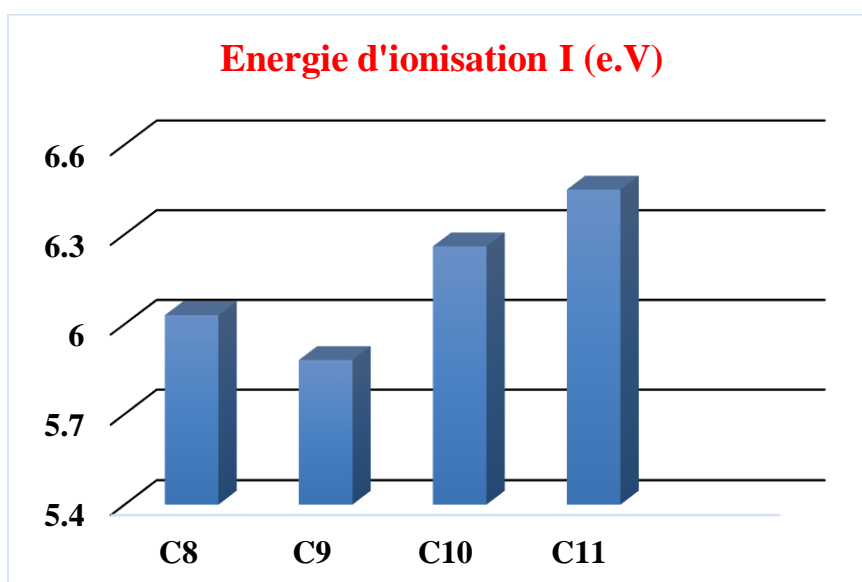


Figure III .4 : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.

Les résultats des énergies d'ionisation, nous permettent de donner le classement du pouvoir anti oxydant décroissant suivant :

C9>C8>C10>C11

Le composé (C9) avec **R= OH** est caractérisé par l'énergie d'ionisation la plus faible et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant.

Le composé(C8), avec le substituant **R = H** présente aussi un pouvoir antioxydant important comparé au composé (C10). **Nous notons aussi que le composé(C11) avec R=I** possède le plus faible pouvoir antioxydant.

VI- La pharmacocinétique descriptive :

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique, est importante pour définir les modalités d'administration du médicament, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration. Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament à un « parcours de santé » d'une substance devant atteindre une cible avant de disparaître, parcours semé d'embûches ou au contraire d'entrains, parcours nécessitant le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides. En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent (ADME)

- l'Absorption de la molécule,
- la Distribution dans l'organisme,
- Métabolisme
- l'excrétion

Ces phénomènes sont présentés dans le schéma général

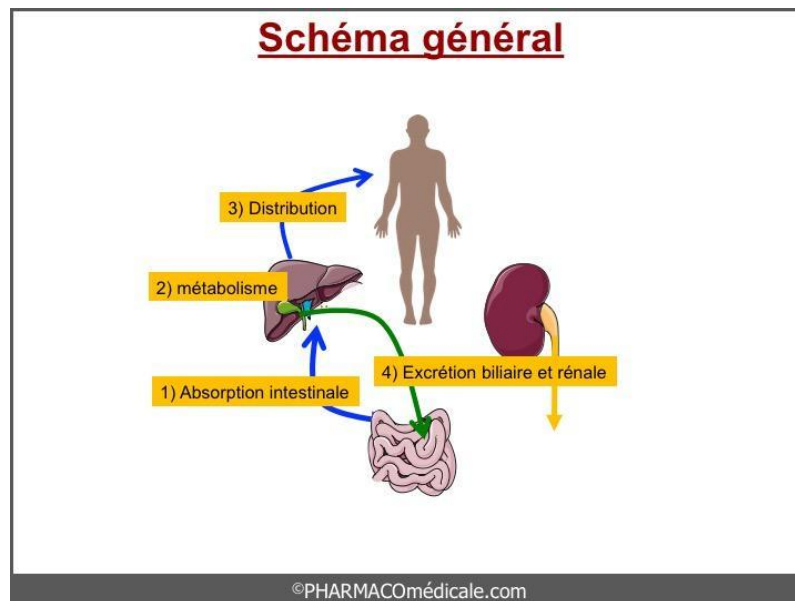


Figure III .5 : Schéma général du devenir du médicament dans l'organisme

Dans cette deuxième partie de notre travail nous nous sommes intéressés à la pharmacocinétique des composés étudiés. Dans ce but, nous avons calculé quelques paramètres pharmacocinétiques à savoir, l'absorption intestinale, la pénétration de la barrière

Chapitre III : Résultats et discussion

hémato-encéphalique et le métabolisme via la CYP3A4 et la toxicité de ces molécules. Ces calculs sont effectués sur le serveur PreADMET.

VI-1-Absorption :

VI-1-1- L'absorption intestinale humaine (HIA)

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives.

Dans PreADMET, nous pouvons prédire le pourcentage d'absorption intestinale (% HIA) par la somme de la biodisponibilité et de l'absorption évaluée à partir du rapport d'excrétion ou d'excrétion cumulée dans l'urine, la bile et excréments. [9]

Bien qu'il existe quelques différences dans les valeurs expérimentales selon les composés ou leurs métabolismes, nous pouvons les classer dans des catégories générales comme le montre le tableau ci-dessous. [10]

Tableau 10. Classification HIA utilisée par PreADMET.

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

Chapitre III : Résultats et discussion

Les résultats HIA calculées par PreADMET pour les composés étudiés sont reportés dans le tableau 11

Tableau 11. Valeur HIA calculées dans preADMET.

Composé		HIA(%)
Série 1	C1	95,90
	C2	93,23
	C3	89,95
	C4	97,40
Série 2	C8	96,49
	C9	95,09
	C10	97,15
	C11	98,04

Nous rappelons que :

Série1: C1(R=H), C2 (R= 3-OH), C3 (R=5-NO₂), C4 (R=I)

Série2: C8(R=H), C9 (R= 3-OH), C10 (R=5-NO₂), C11 (R=I).

D'après nos résultats, les valeurs HIA (en pourcentage) calculées pour les molécules des deux séries étudiées sont comprises entre 70 et 100 %, ce qui donne une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale.

Les deux composés **C4** et **C11** possèdent les valeurs de HIA la plus élevée et présentent ainsi la meilleure absorption intestinale. Ce résultat indique que le substituant **I** donne une meilleure absorption relativement autres substituant des deux séries étudiées.

Nos calculs indiquent aussi que pour le même substituant, les composés de la **série 2 (bis-coumarines)** présentent une meilleure absorption par rapport à ceux de la **série 1**.

Notons également que la valeur HIA calculée pour le composé C3 (R=OH) est légèrement plus faible comparée aux autres composés.

VI-2-Distribution :

VI-2-1- La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique ou *hémato-encéphalique*, ou *hémato-méningée* est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les tétrapodes (vertébrés terrestres), entre la circulation sanguine et le système nerveux central (SNC). Elle sert à réguler le milieu (homéostasie) dans le cerveau, en le séparant du sang.

La BHE protège donc les cellules nerveuses en régulant finement les échanges entre le sang et le cerveau et en limitant l'accès du SNC aux molécules potentiellement toxiques, telles que les médicaments. Or, un accès considérablement réduit au compartiment cérébral d'un médicament candidat diminuera les risques des effets secondaires indésirables de ce dernier au niveau de SNC, ce qui augmentera en conséquence ses chances de succès [11] Dans l'analyse ADME, il est possible de prédire les données in vivo sur les taux de pénétration de la BHE.

La classification actuelle utilisée par PreAdmet est donnée dans le tableau 12. [12]

Tableau 12. Classification BB utilisée par PreAdmet.

Classification	BB (Cbrain /C.blood)	logBB
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

NB : La pénétration de la barrière hémato-encéphalique(BHE) est représentée par $BB = [Cerveau]/[Sang]$, où [Cerveau] et [Sang] sont la concentration à l'état d'équilibre de composés radiomarqués dans le cerveau et le sang.

Les résultats du taux de pénétration de la BHE calculée par PreAdmet sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13. Taux de pénétration de la BHE calculé par PreADMET.

	Composé	BB (C _{brain} /C _{blood})
Série 1	C1	0,749084
	C2	0,55074
	C3	0,010014
	C4	0,257237
Série 2	C8	0,365342
	C9	0,136699
	C10	0,602828
	C11	0,273658

Les résultats de la perméabilité BB de nos molécules sont comprises entre 0.1 et 0.74 montrant ainsi une moyenne pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Ces composés sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Cependant, nous notons que le composé 3 (R=NO₂), présente un faible taux BB (Moins de 0.1) et donc une faible perméabilité de la BHE comparé aux autres composés.

VI-3- Métabolisme :

VI-3-1- CYP3A4 : in vitro CYP3A4 substrate

Les enzymes du cytochrome P450 sont essentielles pour le métabolisme de nombreux médicaments et composés endogènes. La famille CYP3A est la sous-famille des isoformes CYP la plus abondante dans le foie. Il existe au moins quatre isoformes : 3A4, 3A5, 3A7 et 3A43, dont la 3A4 est la plus importante [13]

Le plus important système enzymatique du métabolisme est le cytochrome CYP-450 (CYP3A4), une super famille d'iso-enzymes qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments [14-15]. Le CYP3A4 est responsable du métabolisme de plus de 50 % des médicaments.

Chapitre III : Résultats et discussion

Les résultats calculés sur PreAdmet sont donnés dans le tableau 14.

Tableau 14. Résultats d'analyse substrat-CYP3A4 calculés sur PreADMET.

Composé		CYP3A4 :in vitro CYP 3A4 substrat
Série 1	C1	Weakly
	C2	Non
	C3	Weakly
	C4	Weakly
Série 2	C8	Weakly
	C9	Weakly
	C10	Weakly
	C11	Weakly

Ces résultats montrent que les composés C1, C3, C4, C8, C9, C10 et C11 sont des moyens substrats de l'enzyme CYP3A4, ces composés sont donc moyennement métabolisés.

Nous notons que le composé C2 est non métabolisé de l'enzyme CYP3A4. Ceci montre que l'élimination de ce composé par l'organisme est donc difficile.

VI-4-Toxicité :

Nous nous sommes aussi intéressés dans notre étude à la toxicité des composés considérés. La toxicité d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant. Elle varie selon la dose, la fréquence, la durée d'exposition, et le temps d'apparition des signes cliniques.

La plateforme PreADMET permet de calculer deux tests :

VI-4-1-Test d'Ames est un test biologique permettant de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique suggérée par le Dr Bruce Ames [16]

VI-4-2-La cancérogénicité : est une toxicité qui provoque le cancer dans le corps. PreADMET prédit le résultat à partir de son modèle, qui est construit à partir des données

Chapitre III : Résultats et discussion

du NTP (National Toxicology Program), qui sont les résultats des tests de cancérogénicité *in vivo* sur souris et rats pendant 2 ans.

Le profil de la toxicité de nos composés à partir de serveur PreADMET est présenté dans le tableau 15.

Tableau 15. Résultats des tests de toxicité calculés par plateforme PreADMET

Composé		Ames_test	Carcino_Mouse	Carcino_Rat
Série 1	C1	Mutagène	Négatif	Positif
	C2	Mutagène	Négatif	Positif
	C3	Mutagène	Négatif	Positif
	C4	Mutagène	Positif	Positif
Série 2	C8	Mutagène	Négatif	Positif
	C9	Mutagène	Négatif	Négatif
	C10	Mutagène	Négatif	Positif
	C11	Mutagène	Négatif	Positif

Les résultats montrent que les composés présentent un test d'Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène et elles sont capables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium* pour donner une bactérie autotrophe vis-à-vis de l'histidine.

Pour ce qui est du test de carcinogénicité, aucun pouvoir cancérogène n'a été observé pour toutes les molécules chez les souris sauf dans le cas du composé **C4**. Par ailleurs, un pouvoir cancérogène est calculé chez les rats dans le cas de tous les composés considérés, à l'exception du composé C9.

VII- Analyse Drug-likeness: règle Lipinski:

Bien que les chimistes médicaux et les scientifiques pharmaceutiques aient utilisé des propriétés de diverses façons depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importantes et définies dans le champ avec le rapport de Lipinski et al [17]. De la "règle du 5", ou ce qui est devenu connu comme les "règles de Lipinski".

Les règles ont été utilisées chez Pfizer pour quelques années avant leur publication et

Chapitre III : Résultats et discussion

depuis sont devenus largement utilisés. L'impact de ces règles sur le terrain a été très élevé.

Cette acceptation peut être attribuée à plusieurs facteurs:

- Les règles sont faciles, rapides et sans frais.
- La règle stipule que les composés sont plus susceptibles d'être biodisponibles par voie orale s'ils obéissent aux critères suivants :
 - ✓ **Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a**
 - ✓ **Le logarithme décimal du coefficient de partage, noté log P, 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 5 cycles fusionnés.**

Les molécules qui violent plus d'une de ces règles peuvent avoir des problèmes avec biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit certains paramètres structuraux pertinents du profil de biodisponibilité orale est largement utilisée dans la conception de nouveaux médicaments.

Notons que Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité. La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

Le coefficient de partage (LogP) est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand LogP augmente, la solubilité dans l'eau diminue donc l'absorption diminue. D'autre part, une valeur positive pour le log P indique que le composé est trop lipophile. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique. [18]

Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADME sont regroupés dans le **tableau 16**.

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau 16 .Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADME.

Composé		*MM (g /mol)	*AH	DH	Log P	N° de violation
Série 1	C1	266,25	4	1	2,72	Yes, 0 violation
	C2	282,25	5	2	2,37	Yes, 0 violation
	C3	311,25	6	1	2,20	Yes, 0 violation
	C4	392,14	4	1	3,38	Yes, 0 violation
Série 2	C8	410,38	6	1	4,14	Yes, 0 violation
	C9	426,37	7	2	3,73	Yes, 0 violation
	C10	455,37	8	1	3,51	Yes, 0 violation
	C11	536,27	6	1	4,77	Yes, 1 violation : MW>500

MM : Masse moléculaire ; **AH** : Accepteur de proton, **DH** : Donneur de proton

Les résultats obtenus par calcul de LogP, montrent que tous les composés présentent un coefficient de partage Log P > 0. Ces composés ont un caractère hydrophobe, ils ont donc une bonne perméabilité. On note les valeurs de LogP sont voisines pour les composés étudiés, on conclut qu'ils ont la même solubilité dans l'eau.

Les résultats de calcul prouvent que tous les composés étudiés satisfont les règles de Lipinski, théoriquement ils n'ont pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

Bibliographie

- [1] Synthèse et évaluation biologique de séries de composés hétérocycliques, Kamilia OULD LAMARA (2022).
- [2] M.J.Frisch, G.W.Trucks, H.B.Schlegel, G.E.Scuseria, M.A.Robb, J.R.Cheeseman, G.Scalmani, V.Barone, B.Mennucci, G.A.Petersson, et al., Gaussian09, Revision D.01 ; Gaussian Inc: Pittsburgh, PA, 2009.
- [3] A. Jamadar, A. K. Duhme-Klair, K. Vemuri, M. Sritharan, P. Dandawate, S. Padhye, T.Dalton, (42), 9192, 2012.
- [4] A.D. Becke, Phys. A. Rev, 38, 1988, 3098. b) C.Lee, W. Yang, R.G. Parr, Phys. Rev. B, 1988, (37), 785. c) P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, J. Phys. Chem. (98), 11623, 1994 .
- [5] E.H.Kerns, & Di, L. Pharmaceutical profiling in drug discovery. Drug Discov. Today 8, 316–323, 2003.
- [6] Ebenso E.E., Arslan T., Kandemirli F., Love I., Ogretir C., Saracoglu M., Umoren S.A., Int. J. Quantum. Chem., 110:2614-2636, 2010.
- [7] Rezania J., Behzadi H., Shokravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., J. Mol. Struct., 1157:300-305, 2018.
- [8] T. A. Koopmans, Physica, (1), 104, 1933.
- [9] Y.H. Zhao, et al. J. Pharm. Sci. (90), 749. 2001.
- [10] Oui, S. Pharmacie. Rés. (14), 763. 1997.
- [11] Wager, T. T., Liras, J. L., Mente, S., and Trapa, P. (2012). Strategies to minimize CNS toxicity: in vitro high-throughput assays and computational modeling. Expert opinion on drug metabolism and toxicology, 8(5), 531–42.
- [12] G.W.Ajay, et al. J. Méd. Chem. (42), 4942. 1999.
- [13] Ince I, Knibbe CA, Danhof M, et al. 2013. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: evidence from in vitro and in vivo investigations. *Clinical Pharmacokinetics* 52: 333–345
- [14] K.E.Thummel, G.R.Wilkinson. In vitro and in vivo drug interaction involving human CYP3A. Ann Rev Pharmacol Toxicol. (38), 389–430. 1998.
- [15] R.W.Wang, D.J.Newton, T.D.Scheri, Lu AYH. Human cytochrome P450 3A4-catalysed
- [16] B.N.Ames, et al. PNAS. (69), 3128. 1972.
- [17] I. Iessigiarska, PhDthesis, development of structure activity relationships for pharmacotoxicological endpoints relevant to European Union legislation, Liverpool John Moores University 4, (2006).
- [18] S. Schultes, C. Graaf Haaksma, E. Iwan, O. J. Kramer Drug Discovery Today : Technologies, 7, 157, 2010.

Conclusion

Conclusion

Conclusion :

Dans le présent travail nous avons étudié les propriétés physico-chimiques, l'activité anti- oxydante et les propriétés pharmacocinétiques de deux séries de composés coumarines. Les composés pour chaque série, possèdent le même squelette de base et diffèrent par la nature du substituant.

Nous avons aussi étudié quelques composés non synthétisés expérimentalement dans le cas de la série 1, dans le but est d'étudier l'effet de la position du substituant ainsi que l'ajout d'un groupement hydroxyle sur les propriétés de ces composés.

Les propriétés moléculaires de ces molécules ont été calculées au moyen de la chaîne de programmes Gaussian. Pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques nous avons utilisé les deux serveurs PreADMET et SwissADME.

Nos résultats donnent les composés substitués par I, OH et NO₂ (Composés C3, C4 et C5) plus polaires par rapport aux autres composés de la série. Au contraire, le composé C7 (substitué par un NH₂) est le moins polaire.

Nous avons notés que le composé C10 (avec NO₂) le plus polaire de la série 2 tandis que le composé C9 (OH) est le moins polaire.

Le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières a montré que le composé C2 possède le plus grand pouvoir antioxydant de la série 1, nous avons trouvé aussi que les deux composés que nous proposons C7 et C5 présentent une meilleure activité antioxydante. Le composé C9 possède le plus grand pouvoir antioxydant de la série 2.

Notre analyse basée sur les paramètres pharmacocinétiques nous a permis de déterminer les propriétés physiologiques permettant de définir le profil ADMET de chaque molécule.

Ces composés sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Conclusion

Nos résultats indiquent une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale notamment les composés de la série 2 (bis-coumarines) présentent une meilleure absorption.

Nous avons noté que les composés C1, C3, C4, C8, C9, C10 et C11 sont des moyens substrats de l'enzyme CYP3A4, ces composés sont donc moyennement métabolisés.

Les composés étudiés présentent un test Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène, d'autres paramètres sont donc nécessaires pour confirmer et définir l'origine de cette toxicité.

En se basant sur l'analyse Drug-likeness, nous concluons que tous les composés étudiés satisfont les règles de Lipinski, théoriquement ils n'ont pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

Summary:

Coumarines are a large class of heterocycles. Coumarin, natural substances derived from benzo- α -pyrone, are widely distributed in the plant kingdom. There is structural diversity in this family of compounds, which have long been of interest due to their biological activities, including anticoagulant, antimicrobial, antiviral, anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, and on the central nervous system.

In this work we looked at the study of molecular properties, antioxidant activity and pharmacokinetic properties of some compounds derived from coumarin. We considered two series, the compounds for each series have the same basic skeleton and differ in the nature of the substituent. For the calculation of molecular properties we used the Gaussian 09 program chain and for the pharmacokinetic properties the two servers: PreADMET and SwissADME.

We studied the influence of the substituent on the electronic energy, the dipolar moment and the anti-oxidant activity of these compounds.

The pharmacokinetic parameters of these compounds were then investigated in order to Define the ADMISION profile of the studied molecules. We also tested the bioavailability of these compounds by conducting a Drug-likeness analysis.