

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 des propriétés pharmacocinétiques des composés  
présentant diverses activités biologiques.**

Présenté par :

**OURZEDINE Chaima**

**ET**

**MOUSSI Djamel**

Soutenu publiquement le 01/10/2022 devant le jury composé de :

<b>Nom et prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Affiliation</b>	<b>Qualité</b>
<b>M. A. BENMENSOUR</b>	M.C.A	UMMTO	Président
<b>A. AMAR</b>	M.C.A	UMMTO	Rapporteuse
<b>L. KRIM</b>	M.A.A	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 information nécessaires et de nous orienter vers les moyens les plus simple et les plus courts pour maitriser notre projet et notre réussite.

### ***A NOS MEMBRES 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 maitre, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

### ***AUX PERSONNEL DE L'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 aux qui travaillent dans la salle machine, y compris les ingénieurs pourt disponibilité, les professeurs, et les étudiants pour leur soutien tout au long de cette expérience.

## *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 .Je vous aime plus que vous l'imaginer et j'espère que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

Mes frères « **Bedrou** » et « **Rezki** », pour leurs compréhension et leur soutien 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.

Mes deux tantes « **Karima** » et « **Lila** » qui ont été à mes cotés dans mes pires et meilleurs moments, je tiens a vous remercier et je dédie ce modeste travail pour vous.

Tonton « Faouzi », merci pour tout ce que t'as fais pour moi je te suis très reconnaissante.

Mes cousins, mes frères « **Wail** » et « **Wassim** » pour leurs amour, leur gentillesse et leur respect.

Mes deux cousine « **Maria** » et « **Fida** » avec j'ai passé des moments inoubliables merci pour votre soutiens .

En mémoire de ma grand-mère maternelle et mon grand-père paternelle, qui j'aurais aimé être vous aujourd'hui et qui ont partagé ma joie.

Mes copines et sœurs, la meilleure chose qui me soit arrivé tout au long de ma carrière universitaire « **Amel** » et « **Amina** », merci pour les moments inoubliables que nous avons passé ensemble et les souvenirs les plus doux que sont devenus.

Je saisis l'occasion et j'exprime mes remerciements et mon respect à mon binôme dans le projet « **Djamel** ».

**Mennad** et **Idir** 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 prés ou de loin, je vous suis vraiment reconnaissante.

Merci à tous.

A tous ceux qui m'aiment .....je vous aime.

الحمد لله.

Ourzedine chaima.

### *Dédicace*

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 camarades de la promotion master 2 chimie pharmaceutique surtout ceux avec qui j'ai partagé les moments du travail au sein de la salle informatique : Mouri menad, Benbelkacem Juba, Kaouane Rachida, Chibane Rima, Berkani Lilya, Sitayeb Fazia et Lahoum Saloua.

A mes précieux amis avec qui j'ai vécu des moments inoubliables qui resteront gravés dans ma mémoire : Lounnas Youcef, Amrane Idris, Chougar Ramdane, Bouarour Hakim, Ath Rabah Ouramdan et Aliane Aissa.

A ma chère binôme Chaima avec qui le travail n'était que plaisir et perspicacité ainsi que sa patience et compréhension tout au long de ce travail.

Moussi Djamel

# SOMMAIRE

## Introduction générale.

## CHAPITRE I : Recherche bibliographique des chalcones .

I.1- Définition des chalcones.....	4
I.2- Propriétés physico-chimiques.....	6
I.3- Intérêts biologiques des chalcones :.....	6
I.3.1- Activité anticancéreuse.....	7
I.3.2- Activité antioxydant.....	7
I.3.3- Activité antimicrobienne .....	8
I.3.4- Activité anti-inflammatoire.....	8
I.3.5- Activité anti-VIH.....	10
I.4- Préparation des chalcones.....	10
I.4.1- Biosynthèse des chalcones.....	11
I.4.2- Synthèse organique des chalcones.....	11
Références.....	12-14

## CHAPITRE II : Les méthodes de la chimie quantique.

II.1- Equation de Schrödinger pour un système polyélectronique. ....	15
II.2- Méthodes de Hartree-Fock.....	17
II.3- Méthodes Semi empiriques.....	18
II.4- Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	19
II.4.1- Les théorèmes de Hohenberg-Kohn (HK).....	20
II.4.2- Les équations de Kohn-Sham. ....	20
II.4.3- Différents types de fonctionnelles.....	21
Références.....	23-24

## **CHAPITRE III : Résultats et discussion**

III.1- Les composés étudiés.....	25
III.2- Méthodes des calculs.....	26
III.3- Structures optimisées.....	27
III.4- Le moment dipolaire.....	29
III.5- Relation structure-activité antioxydant.....	31
III.5.1- Les énergies des HOMO et LUMO.....	31
III.5.2- L'énergie d'ionisation.....	31
III-6 : Pharmacocinétiques descriptive.....	34
III.6.1- Absorption.....	35
III.6.1.1- L'absorption intestinale humaine (HIA).....	35
I III.6.2- Distribution.....	36
III.6.2.1- Barrière hémato-encéphalique .....	36
III--3 : Métabolisme.....	38
III.6.3.1- CYP3A4:invitroCYP3A4substrate.....	38
III.6.4- Toxicité.....	39
III.7- Analyse Drug-Likenesse : Règles Lipinski.....	40
Références.....	43-44
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>45</b>

## *Liste des abréviations :*

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité.

**AH** : Accepteur de proton.

**AP-1** : Protéine 1

**B3LYP** : Fonctionnelle Hybride Becke à 3 paramètres, la corrélation, Lee Yang et Par (LYP).

**BHE** : Barrière Hémato Encéphalique.

**°C** : Celsius.

**CHI** : Chalcone isomère.

**CHS** : Chalcone synthase.

**CI** : Interaction de configuration.

**CLOA** : Combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

**CNDO** : Négligence du chevauchement différentiel.

**CoA** : Coenzyme A.

**CYP3A4**: Cytochrome P3A4.

**CYP-450**: Cytochrom P-450.

**DFT**: Density Functional Theory.

**D** : Debye.

**DH** : Donneur de proton.

$\Delta E$  : Différence entre  $E_{\text{HOMO}}$  et  $E_{\text{LUMO}}$  (gap Energétique).

**E** : Energie.

**eV** : électronvolt.

**GGA** : Approximation du Gradient Généralisé.

**Hel** : Hamiltonien du système.

**HF** : Hartree-Fock.

**HIA** : Absorption Intestinale Humaine.

**HK** : Hohenberg et Kohn.

**HOMO** : Orbite Moléculaire la plus Haute Occupée.

**INDO** : Négligence intermédiaire du chevauchement différentiel.

**K** : Kalvin.

**KS** : Kohn-Sham.

**LDA** : Local Density Approximation.

**Log P** : Le Coefficient de partage.

**LSDA** : Approximation de la densité de Spin Local.

**LUMO** : Orbital moléculaire la plus basse vacante.

**MEP** : Potentiel électrostatique moléculaire.

**MM** : Masse molaire.

**MP** : Méthodes de perturbation de MollerPlesset.

**NDDO**: Négligence du chevauchement différentiel diatomique.

**NF-KB** : facteur nucléaire Oxd Oxydation.

**NTP** : Programme national de la toxicologie.)

**OA** : Orbitale atomique.

**OM** : Orbitale moléculaire.

**PBE**: Perdew-burke-emzerhof.

**PW**: Perdew et Wang.

**RDN** : Recouvrement différentiel nul.

**ROS** : Espèces réactives oxygénés.

**RSH**: Range separated hybrids.

**SCF**: Self consistent field.

**SNC** : Système nerveux centrale.

**u.m.a** : Unité de masse atomique.

**$\mu$**  : Moment dipolaire.

**VIH** : Virus l'Immunodéficience Humaine.

## Liste des figures :

<b>Figure I.1</b> : Noyaux de base des flavonoïdes (1) et des chalcones (2).....	4
<b>Figure I.2</b> : Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes.....	5
<b>Figure I.3</b> : Numérotation du squelette chalcone (a) et flavonone (b).....	5
<b>Figure I.4</b> : La conformation des chalcones.....	6
<b>Figure I.5</b> : Chalcone à activité anticancéreuse.....	7
<b>Figure I.6</b> : Chalcone à activité anti-oxydante.....	8
<b>Figure I.7</b> : Chalcone à activité anti- inflammatoire.....	9
<b>Figure I.8</b> : Chalcone à activité anti-VIH.....	10
<b>Figure III. 1</b> : Les composés étudiés.....	25
<b>Figure III.2 et III.3</b> : Géométrie optimisé au niveau de B3LYP 6-31G.....	26-27
<b>Figure III.4</b> : Représentation des moments dipolaires des composés étudiés.....	28
<b>Figure III.5</b> : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.....	31

## La liste des tableaux :

<b>Tableau I.1</b> : Propriétés physico-chimie des chalcones.....	6
<b>Tableau III.1</b> : Moments dipolaires calculés pour les composés étudiés.....	28
<b>Tableau III.2</b> : Energies des orbitales moléculaires frontières et les gaps $\Delta E$ calculés.....	30
<b>Tableau III.3</b> : Energies d'ionisation des composés étudiés.....	31
<b>Tableau III.4</b> : Classification HIA utilisée par PreADMET.....	34
<b>Tableau III.5</b> : Valeurs HIA calculés dans PreADMET.....	35
<b>Tableau III.6</b> : Classificatio BB utilisée par PreADMET.....	36
<b>Tableau III.7</b> : Taux de pénétration de la BHE calculée par PreADMET.....	36
<b>Tableau III.8</b> : Résultats d'analyse substrat CYP3A4 calculés sur PreADMET.....	38
<b>Tableau III.9</b> : Résultats des tests de toxicité calculés par la plate forme PreADMET.....	39
<b>Tableau III.10</b> : Résultats trouvés par swissADMET.....	40

## Liste des réactions:

**Réaction I. 2 :** Biosynthèse des chalcones.....10

**Réaction I. 3 :** Synthèse des chalcones par réaction de Claisen-Schimek.....10



Introduction générale.

# Introduction générale

---

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux. Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules, dont les plus importantes sont les flavones, les flavonols, les flavanones, les dihydroflavonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les aurones, les anthocyanes et les tanins. Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre ou sous forme de glycosides [1].

Les chalcones sont une catégorie principale des produits naturels avec une large distribution dans les fruits, les légumes, les épices, le thé..., elles ont été récemment d'un grand intérêt pour leurs activités pharmacologiques intéressantes [2].

Les chalcones et leurs dérivés ont suscité un intérêt particulier au cours des dernières décennies en raison de leur utilisation dans de nombreux domaines. La présence de la fonctionnalité (double liaison en conjugaison avec le carbonyle) est responsable des activités biologiques des chalcones, sa suppression l'a rend inactive.

Nous trouvons ainsi des effets sur différents systèmes : Effets sur le système nerveux central : activités hypnotique [3], anxiolytique [4] et anti-nociceptive [5] ; Effets sur le système cardiovasculaire : activités anti-hypertensive [6], anti-arythmique [7] et antiplaquettaire [8], Effets métaboliques : activités antidiabétique [9] et hypolipémique [10].

L'élaboration et la mise au point d'un médicament nécessitent plusieurs études pharmacologiques avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Par la suite, ces données pharmacologiques peuvent être mises à jour pour améliorer l'utilisation thérapeutique du principe actif. Dans ces recherches, deux branches pharmacologiques complémentaires analysent les effets du médicament : la pharmacodynamique qui étudie les actions du médicament sur l'organisme et la pharmacocinétique qui étudie les effets de l'organisme sur le médicament.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique de quelques dérivés des chalcones qui ont plusieurs activités biologiques.

Nous calculerons leur propriétés moléculaires, telles que : énergies électroniques, moments dipolaires et les énergies des orbitales moléculaires frontières, en utilisant la méthode de la

# Introduction générale

---

(DFT) avec la fonctionnelle B3LYP [11]. Ces calculs seront effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 [12].

Nous nous intéresserons aussi à l'effet des différents substituants sur l'activité antioxydante de ces composés ainsi que les propriétés pharmacocinétiques et drug-likeness en utilisant les deux serveurs PreADMET et SwissADME [13].

Le manuscrit est présenté en trois chapitres :

Le premier chapitre de ce mémoire sera consacré à une recherche bibliographique sur les composés étudiés.

Dans le deuxième chapitre nous donnerons un aperçu sur les méthodes de la chimie quantique.

Le troisième chapitre présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.

### Références :

- [1] S. BENYACINE, A. BENGUERB. Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espèce *Inula crithmoide*L, mémoire. Université MENTOURI, CONSTANTINE. 2008.
- [2] G. Di. CARLO, A. MASCOLO, A. IZZO, F. CAPASSO. *Life Sci*, 65, 1999, 337-353.
- [3] S. CHO, S. KIM, Z.JIN, H. YANG, D. HAN, N. I. BAEK, J. JO, C. W. CHO, J. H. PARK, M. SCHIMIZU, Y. H. JIN. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 413 (4), 2011, 637-642.
- [4] H. JAMEL, W. H. ANSARI, S. J. RIZVI. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22 (6), 2008, 673- 681.
- [5] F. DE COMPOS-BUZZI , P. PADARATZ, A.V. MEIRA, R. CORREA, R. J. NUNES, V. CECHINEL-FILHO. *Molecules*, 12 (4), 2007, 896-906.
- [6] S. KANTEVARI, D. ADDLA, P. K. BAGUL, B. SRIDHAR, S. K. BANERJEE. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19 (16), 2011, 4772-4781.
- [7] O. V. YARISHKIN, H. W. RYU, J. PARK, M. S. YANG, S. HONG, K. H. PARK. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (1), 2008, 137-140.
- [8] L. ZHAO, H. JIN, L. SUN, H. PIAO, Z. QUAN. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (22), 2005, 5027-5029.
- [9] D. K. MAHAPATRA, V. ASATI, S. K. BHARTI. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 2015, 839- 865
- [10] K. V. SASHIDHARA, G. R. PALNATI , R. SONKAR, S. R. AVULA, C. AWASTHI, G. BHATIA. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 2013, 422-431.
- [11] M. J. FRISH, 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; GaussianInc:Pittsburg, PA. 2009.*
- [12] A. JAMADAR , A. K. DUHME-KLAIR, K. VEMURI, M. SRITHARAN, P. DANDAWATE, S. PADHEYE , T. DALTON. (42), 2012, 9192.
- [13] E. H. KERNS, & L. DI. *Pharmaceutical profiling in drug discovery. Drug Discov. Today*, 2003, pp 316-323.



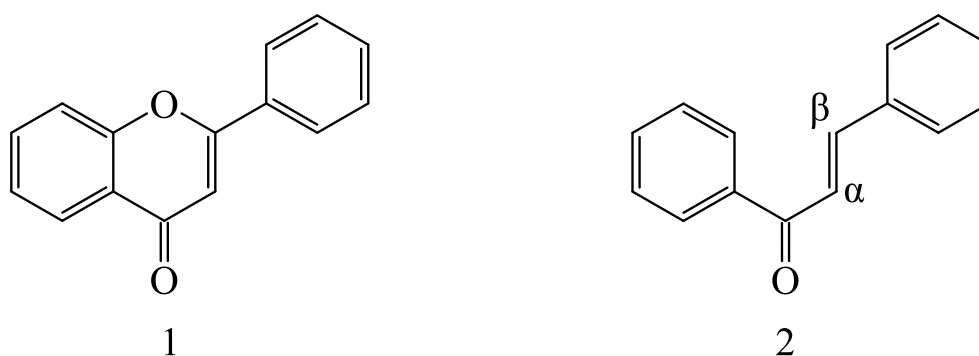
# Chapitre I : recherche bibliographique.

## I.1- Définition des chalcones :

Les plantes sont une source précieuse d'une large gamme de métabolites secondaires, qui sont utilisées comme produits pharmaceutiques, en agrochimie, en cosmétique, comme pesticides biologiques et utilisées comme additifs pour les industries agroalimentaire. [1]

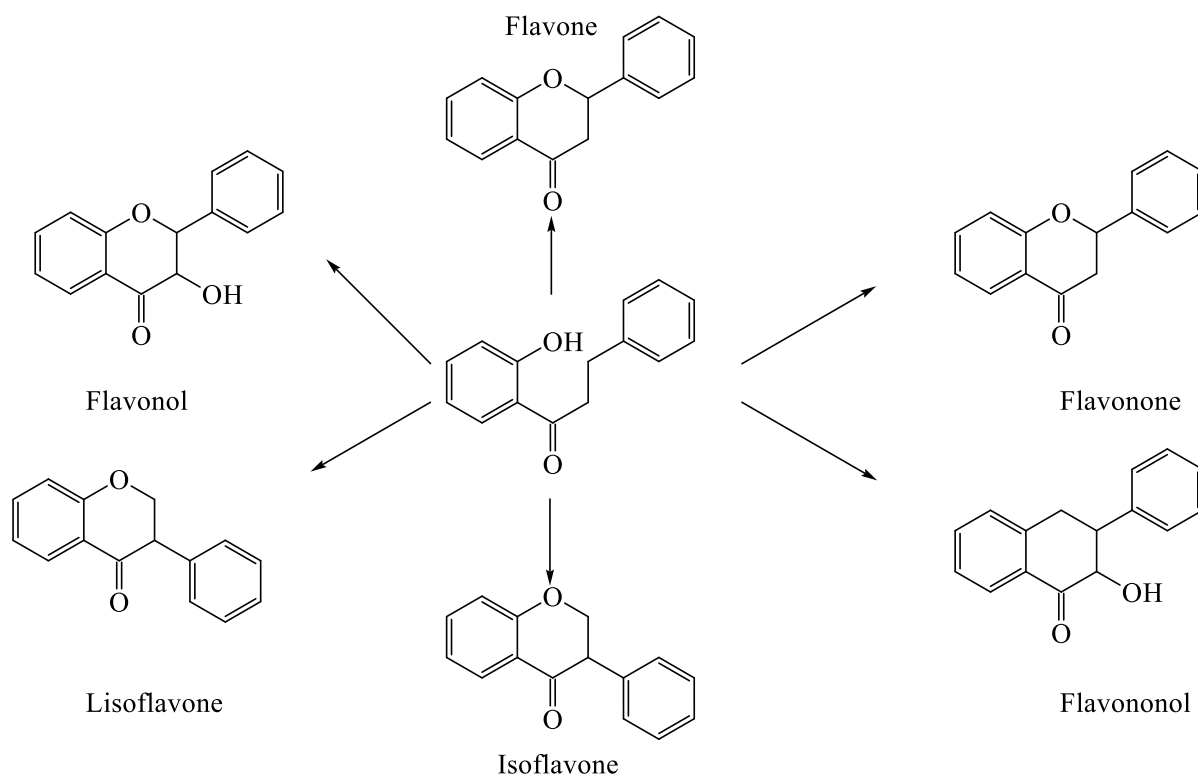
Les flavonoïdes 1, sont d'origine essentiellement végétale. Ils forment l'une des familles les plus étendues d'antioxydants [2]. Chimiquement, les chalcones 2 sont des flavonoïdes à chaîne ouverte où les deux noyaux aromatiques sont reliés par un système carbonyle  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé à trois carbones.

**Figure I. 1 :** Noyaux de base des flavonoïdes (1) et des chalcones (2).



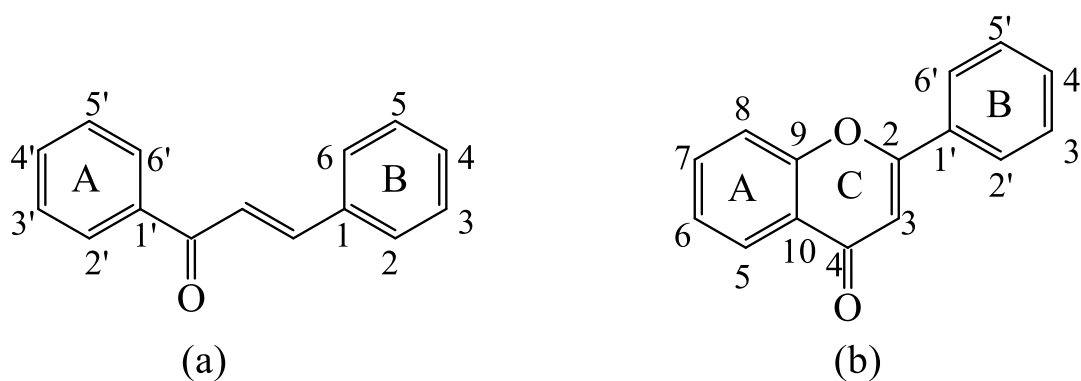
Les chalcones sont des énones aromatiques. Elles sont utilisées comme des intermédiaires dans la synthèse de nombreux composés hétérocycles et pharmaceutiques [3,4]. La 2-hydroxychalcone est la principale synthon dans la synthèse de divers flavonoïdes (figure I.2) [5].

**Figure I. 2 :** Conversion de 2-hydroxychalcone aux différents flavonoïdes.



Les chalcones (a) (figure. I.3), sont uniques au sein de la famille des flavonoïdes. Dépourvus du cycle C central, les deux cycles A et B sont reliés par une chaîne tri carbonée cétonique  $\alpha, \beta$  insaturée, ces composés sont rarement substitués sur le cycle B. les positions 2',4' et 6' du cycle peuvent être hydroxylées ou méthoxylées [6].

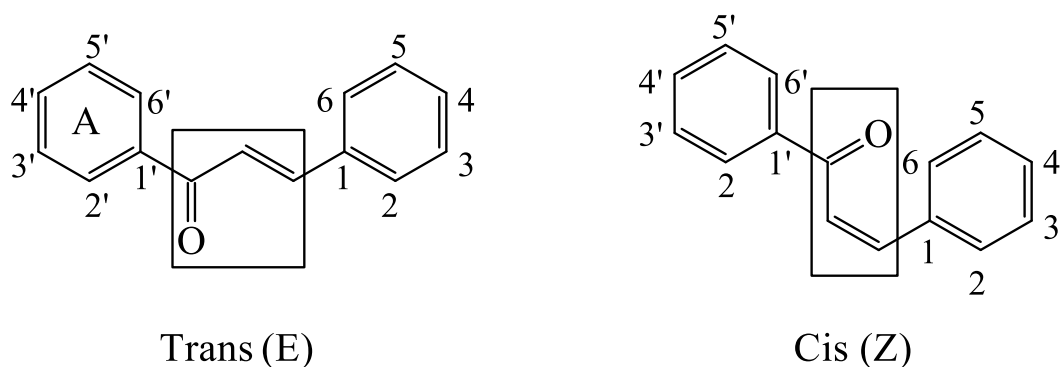
**Figure I. 3:** Numérotation du squelette chalcone (a) et flavonone (b).



# Chapitre I : recherche bibliographique

La présence d'une double liaison conjuguée confère aux chalcones une couleur jaune. Elles peuvent exister sous forme de deux stéréo-isomères Z et E, cela permet à ces molécules de se présenter sous diverses conformations en prenant en considération les substituants portés par les cycles aromatiques et le motif cétonique  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturé. Cette fonction cétone a un rôle important dans la stabilité de ces composés [7]. La conformation E est la plus isolé et stable[8].

**Figure I. 4:** La conformation des chalcones.



## I.2- Propriétés physico-chimiques :

Les chalcones sont sensible à plusieurs facteurs physico-chimiques tels que :

**Tableau I. 1 :** Les propriétés physico-chimiques des chalcones.

Les propriétés physico-chimiques	Les valeurs
La densité (G/cm <sup>2</sup> , en C.S.)	1071
Point de fusion	55-57 °C (328-330 K)
Point d'ébullition	345-348 °C (618-621 K)
Formule brute	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O
Masse molaire	208, 2552 g/mol

## I.3- Intérêt biologique des chalcones :

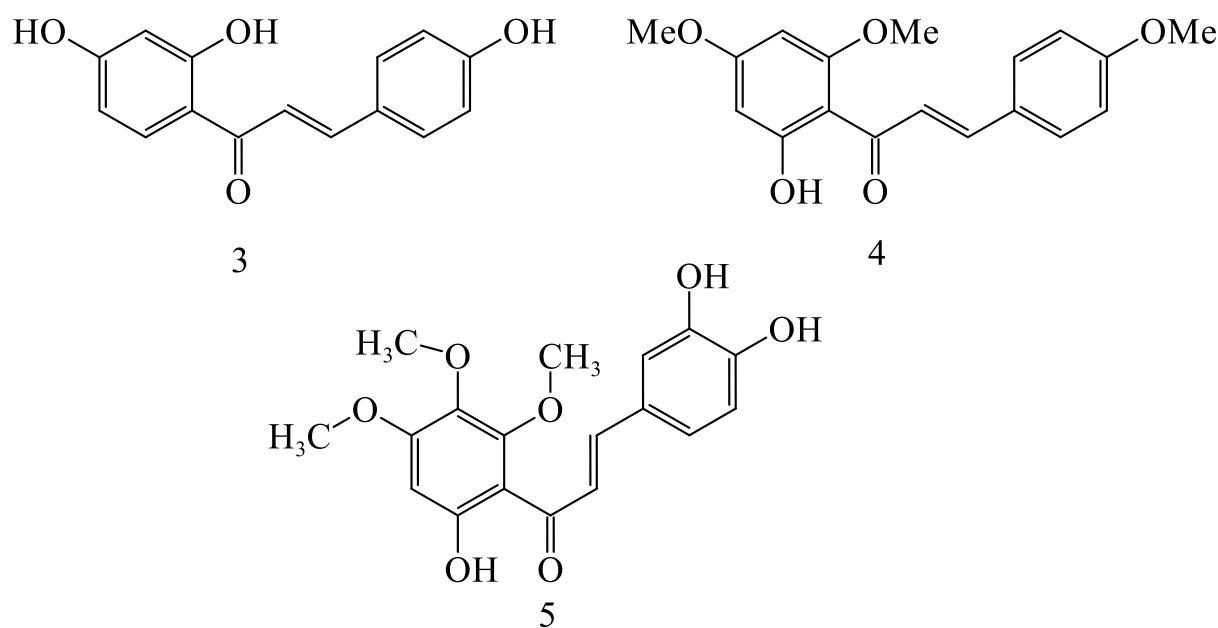
Les chalcones présentent un groupe très intéressant parmi les produits naturels et synthétique et certains d'entre eux possèdent une large gamme d'activité pharmacologique

telle que antimicrobienne [9], anti tumorale [10], anticancéreuse [11], anti-inflammatoire [12], antioxydant [13], antipaludéen [14] et anti-VIH [15].

### I.3.1- Activité anticancéreuse :

Les dérivés de la chalcone sont utilisés pour lutter contre les différents types de cancers. En effet, ils sont capables d'empêcher la prolifération des cellules tumorales et d'inhiber l'activité des interleukines-5 (qui stimulent les globules blanches). Ils se révèlent particulièrement efficaces contre les cancers des ovaires, de l'utérus et du sein [16]. L'isoliquiritigenin 3, le Flavokawain 4 et l'hamilcone 5, sont des exemples de composés anticancéreux.

**Figure I. 5:** Chalcones à activité anticancéreuse.



### I.3.2- Activité antioxydante :

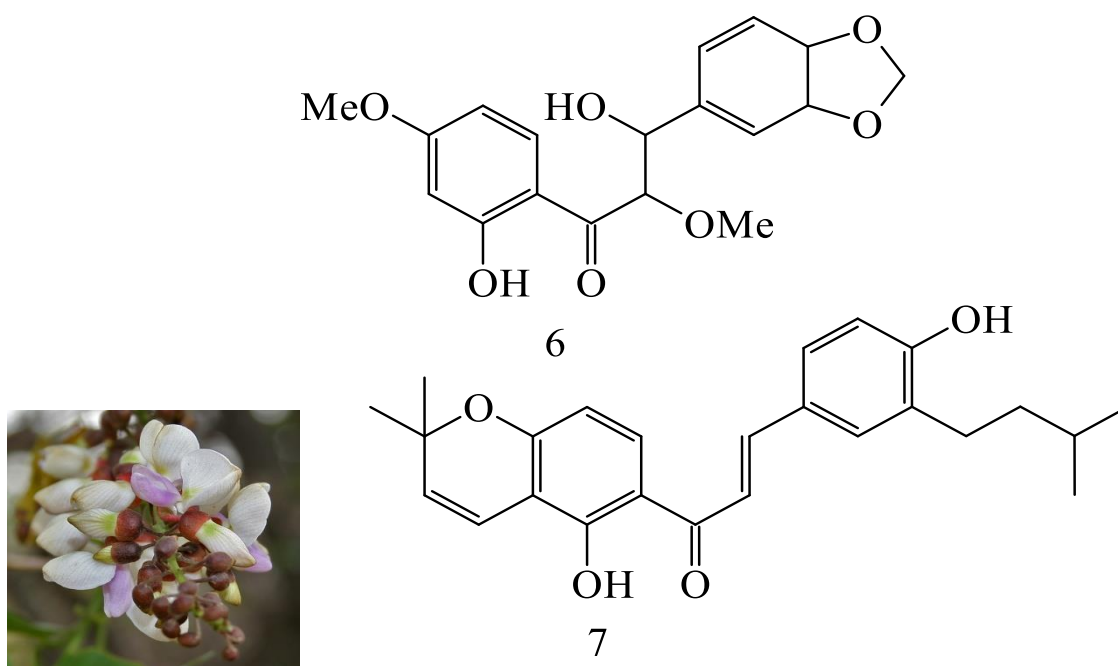
Les mécanismes de l'action d'un antioxydant peuvent comprendre [17]:

- Le piégeage direct des espèces réactives oxygénées (ROS).
- L'inhibition des enzymes et la chélation des traces métalliques responsables de la production de ROS.
- La protection des systèmes de défense antioxydants.

## Chapitre I : recherche bibliographique

Beaucoup de chalcones ont été isolés à partir de sources naturelles avec une activité antioxydante importante. La Karanjapin 6 et paratocarpin 7, ont été isolés à partir des écorces de racines de *Pongamia pinnata* [18].

**Figure I. 6 :** Chalcones à activité anti-oxydante.



*Pongamia pinnata*

### I.3.3- Activité antimicrobienne :

L'activité antibactérienne des chalcones est liée à la présence à la fois de la double liaison et de la fonction carbonyle. Des tests *in vivo* ont montré que la 3'-nitro-4'-hydroxy-2-méthoxychalcone possède une action antibactérienne élevée. Les chalcones substituées par des halogènes (chlore, brome, iode et fluor) sur les cycles aromatiques ont également des activités antibactériennes intéressantes [21].

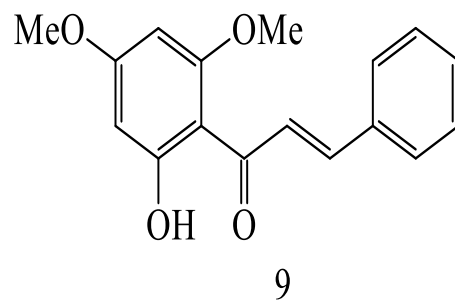
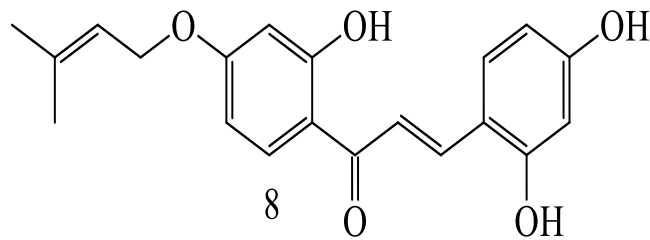
### I.3.4- Activité anti-inflammatoire :

La 4-hydroxycorodoine 8 qui est rapporté à se produire dans *Lonchocarpus neuroscapha* possède un effet anti-inflammatoire qui réduit l'activation du facteur nucléaire KB (nf-kb) et active les voies de la protéine-1 (AP-1). Le Flavokawain 9 est un puissant anti-inflammatoire qui a été isolé à partir d'*Alpinia Priceci* [19, 20].

**Figure I. 7 :** Chalcones à activité anti-inflammatoire.



*Alpinia Priceci*



*Lonchocarpus neuroscaph*

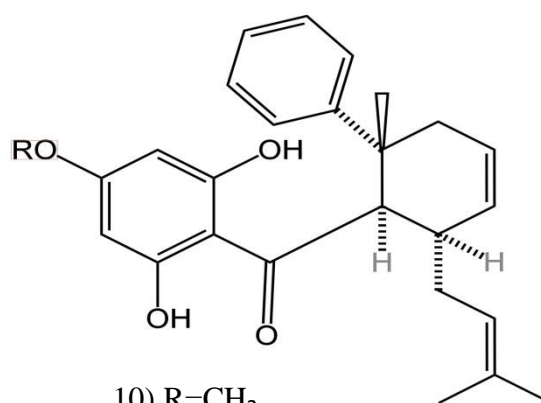
## I.3.5- Activité anti-VIH :

Parmi les chalcones synthétiques biologiquement actives, nous pouvons citer quelques types comme les Panduratin 10 et hydroxypanduratin 11 ont été isolés à partir de *Boesenbergia pandurata*. Ces composés possèdent une activité anti-VIH et anti-dengue [22,23].

**Figure I. 8 :** Chalcones à activité anti-VIH.



*Boesenbergia pandurata*



10) R=CH<sub>3</sub>

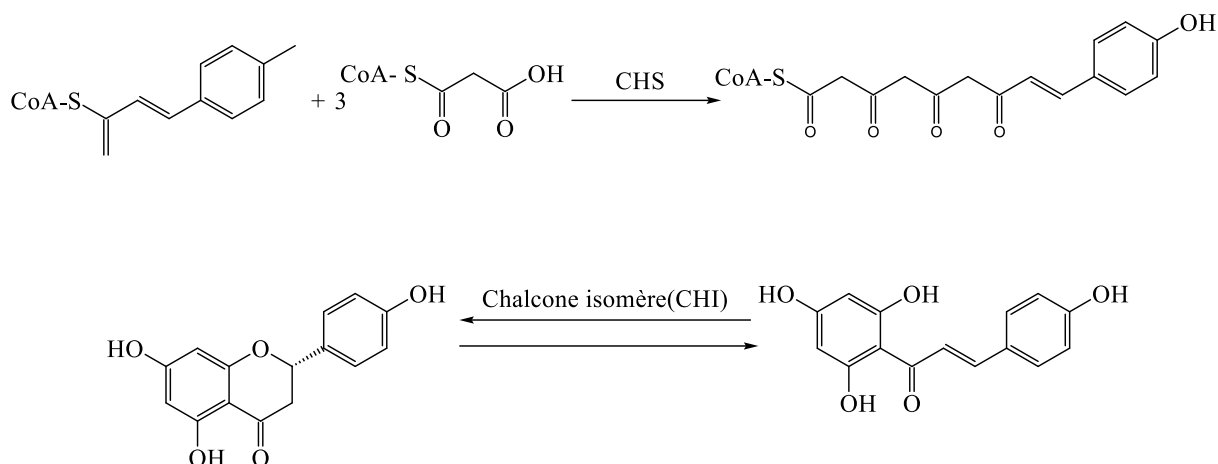
11) R=H

## I.4- Préparation des chalcones :

### I.4.1- Biosynthèse des chalcones :

La biosynthèse des chalcones se fait principalement par condensation de 4-coumaroyl-CoA 17 et trois molécules d'ester CoA de malonyl 18 en présence d'une enzyme appelée la chalcone synthase (CHS) [24].

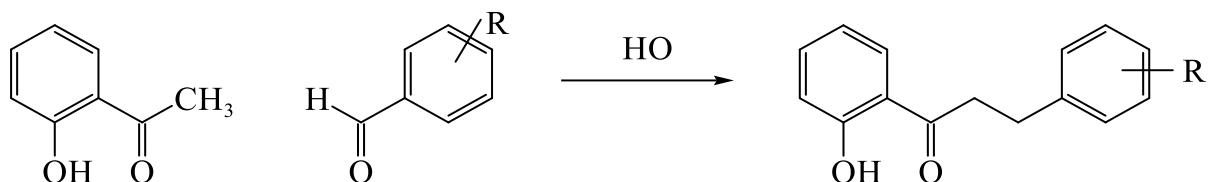
### Réaction I. 1 : Biosynthèse des chalcones.



## I.4.2- Synthèse organique des chalcones :

La condensation de Claisen-Schmidt est la méthode la plus utilisée pour la préparation des chalcones. Elle fait intervenir une 2-hydroxacétophénone avec un benzaldéhyde et son dérivé. Cette Aldolisation-élimination peut se faire dans des conditions acide ou basique, bien que le milieu basique soit le plus décrit dans la littérature [25,26].

### Réaction I. 2 : Synthèse des chalcones par réaction de Claisen-Schneck



### Référence :

- [1] S. R. RAO, G. A. RAVISHANKAR. Plant cell cultures: Chemical factories of secondary metabolites. *Biotechnol ADV*, 20, 2002, pp 101-152.
- [2] J. MONSERRAT. Caractérisation et criblage biologique de nouvelles dérivées ferrocentrique des flavonoïdes: chalcones, aurones, avones et avonols. [Thèse] : Université Pierre et Marie Curie : France. 2011.
- [3] R. FORET. Dico de Bio.3<sup>ème</sup> édition. Belgique, Bruxelles. 2004
- [4] D. G. POWERS, D. S. CASEBIER, D. FOKAS, W. J. RYAN, J. R. TROTH, D. L. COFFEN. Automated parallel synthesis of chalcone-based screening libraries. *Tetrahedron*, 54, 1998, pp 4085-4096.
- [5] N. HACHEMANE et C. MEZANI. Synthèse des composés 4,6-diarly-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones, mémoire, université MOULOUD MAMMERI, Tizi-Ouzou. 2018.
- [6] BENEDITE PORTET. Recherche bioguidée des molécules antipaludiques d'une plante guyanaise piper hostmannianum var. berbicense, 2007.
- [7] M. TABHERITI & A. ZIAD . Synthèse des chalcones et analogues hétérocycle : Application des ultrasons de basse fréquence, mémoire, université ABOU BEKR BELKAID, faculté de médecine, Tlemcen. 2020.
- [8] H. MT Albuquerque, C. MM Santos, J. AS Cavaleiro & A. MS Silva. Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5-and 6-membered NitrogenHeterocycles. *Current Organic Chemistry*, 18(21), 2014, 2750-2775.
- [9] E. PEROZO-RONDON, R. M. MARTIN-ARANDA, B. CASAL, C. J. DURAN-VALLE, W. N. LAU, X. F. ZHANG, K.L. YEUNG. *Catal Today*, 114, 2006, pp 183-187.
- [10]. HOGALE M.B., DHORE N.P., SHELAR P.K., POWAR P.K. Synthesis and biological activity of some urethane derivatives of chalcones. *Orient .J. Chem.*, 2, 1986, pp 55-57.
- [11] T. VAMAKAWA, H. KAGECHIKA, E. KAWACHI, Y. HASHIMOTO, K. SHUDO. Retinobenzoic acids, 5, Retinoidal activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group (s) in human promyelocytic leukemia cells HL-60. *Med Chem.*, 33, 5, 1990, pp 1430-1437.

## Chapitre I : recherche bibliographique

---

- [12] A. k. BHATT, R. P. BHAMARIA, M. R. PATEL, R. A. BELLARE, C. V. DELIWALA. Synthesis of chalcones, pyrazoline, amino pyrimidines. *Indian J.Chem.*10, 1972, pp 639-698.
- [13] S. MUKHERJEE, K.KUMAR A, G. PRASAD H, E. RAJ M, C.E. BRAKHE, S.C. OLSEN, V.P. Jain. Sythetic and biological activity evaluation studies on novel 1.3-diarylpropenones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 2, 2001, pp 337-345.
- [14] M. UENAK, K. KAWATA, M. NAGAI, T. E. ENDOH, *Chem. Abstr.*134, 2001, 29421.
- [15] F. J.SMIT, D.D. N'DA, *Bioorg. Med, Chem.* 22, 2014, 1128-1138.
- [16] M. FELDMAN, S.TENABE, F.EPIFANO, S.GENOVESE, M. CURINI, D. GRENIER. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. *J Nat Prod*, 74, 1, 2011, pp 26-31.
- [17] B. HALLIWELL, Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews*, 52 1994, 253-265.
- [18] M. FELDMAN, S. TENABE, F. EPIFANO, S. GENOVESE, M. CURINI, D. GRENIER. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits. *J Nat Prod*, 74, 1, 2011, pp 26-31.
- [19] S. F. NIELSEN, S. B. CHRISTENSEN, G. CRUCIANI, A. KHARAZMI, T. LILJEFORS. Antileishmanial chalcones: statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J Med Chem.*, 41, 1998, pp 4819-4832.
- [20] Z. I. XIAOLIN, R. ANNE. Simoneau. Flavokawian A, a Novel Chalcone from Kava Extract, Induces Apoptosis in bladder Cancer Cells by Involvement of Bax Protein Dependent and Mitochondria-Dependent Apoptotic Pathway and Suppresses Tumor Growth in Mice. *Cancer Research*, 65, 2005, pp 3479-3486.
- [21] R. MOKRINI. Mécanismes radicalaires dans la dégradation de composés phénoliques en chimie sous rayonnement : radiolyse gamma des chalcones et de l'acide ferulique en solutions alcooliques, 2006.
- [22] A. GHOSH, S. MANDAL, A. BENERJI, M. KAR, J. BENERJI. A new chalcones from *Pongamia pinnata* and its antioxidant properties. *Nat Prod Commun*, 4, 2, 2009, pp 209-210.

## Chapitre I : recherche bibliographique

---

[23] F. KHEDDAR. Synthèse, caractérisation et étude de la réactivité des cétones  $\alpha$ - $\beta$  insaturées (chalcones) vis-à-vis la thiosemicarbazide : Application à la synthèse des pyrazoles. [Mémoire magistrale] : Chimie Matériaux Organique : Université Dr Moulay Tahar-Saïda. « 18 ». 2017.

[23] R. MOKRINI. Mécanismes radicalaire dans la dégradation des composés phénoliques en chimie sous rayonnement : radiolyse gamma des chalcones et de l'acide ferulique en solutions alcooliques. [Thèse] : Biophysique: Université de Limoges. 2006.

[24] H. N. ELSOHILY, A.S. JOSHI, A.C. NIMROD, L.A. WALKER, A.M. CLARC. Antifungal Chalcones from *Maclura tinctoria*. *Planta Med*, 67, 1, 2001, pp 87-89.

[25] I. GERALDINE Contribution à la chimie des flavonoïdes : Accès à des analogues de pigments des vins rouges. [Thèse de doctorat]. Université de Louis-Pasteur France. 2007.

[26] H. DOUA. Etude réactionnelle et stéréochimie de nouveaux composés arylo-bêta amino alcools via les oxiranes phénoliques dérivant des systèmes cyclohexanonique après aromatisation. [Thèse de doctorat]. Université Mohamed V: Maroc 2007.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both with rounded ends and a slight shadow effect.

## Chapitre II : les méthodes de la chimie quantique

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.

Nous distinguons 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 : DensityFunctionalTheory).

### II.1- 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'opérateur d'hamiltonien.

$\Psi$  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 : 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 Oppenheimersuivantes 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:

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (4)$$

$E_{el}$  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.

### II.2- 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  $\Psi$  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  $\alpha$  et  $\beta$ ).

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 :

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

$H_{el}$  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  $\phi_k$  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  $\Phi_k$ .

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].

### II.3- 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'outilinformatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

## Chapitre II : Méthodes de la chimie quantique

---

- 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  $\varphi_r$  et  $\varphi_s$  de façon que:

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

$\delta_{rs}$  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.

### II.4- 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  $\rho(r)$ .

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].

### II.4.1- 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.

### II.4.2- 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:

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

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

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.

### II.4.3- 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  $\alpha$  et une contribution des électrons de spin  $\beta$ .

- 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].

## Chapitre II : Méthodes de la chimie quantique

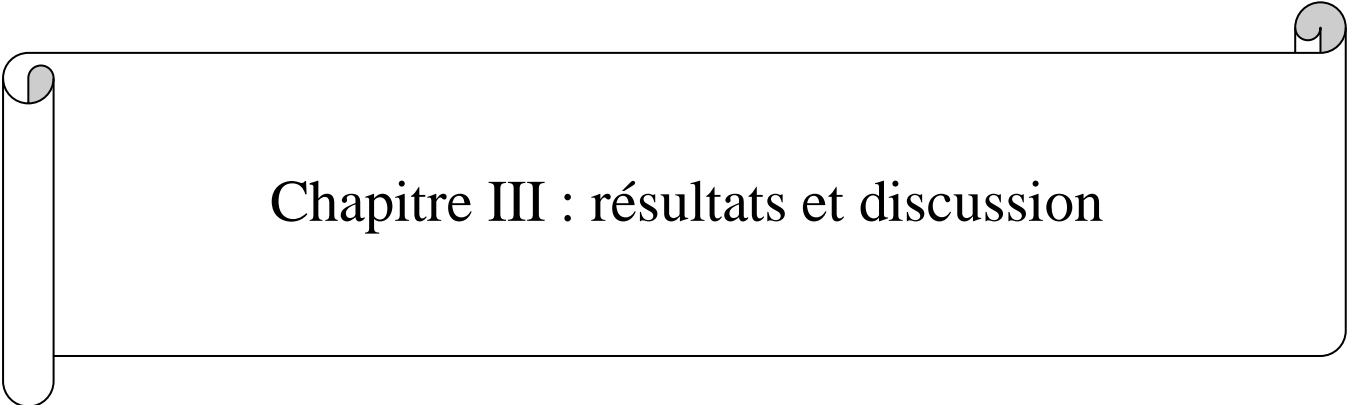
---

- 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-Separated Hybrids, RSH)[28]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnelles ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

### Références :

- [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.
- [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

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

### *III.1- Les composés étudiés :*

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur l'étude théorique des propriétés pharmacocinétiques des nouvelles molécules à intérêt pharmaceutique, à savoir les dérivés des chalcones comportent un seul cycle biologique actif est la pyridine.

Les chalcones (1,3-diaryl-2-propène-1-one) sont des flavonoïdes naturels ou synthétiques présentant une large gamme des propriétés biologiques telles que antimicrobienne [2], anti tumorale [3], anticancéreuse [4], anti-inflammatoire [5], antioxydant [6]... En raison de leur large application dans le domaine pharmaceutique et biologique, la synthèse des chalcones a suscité un énorme intérêt au cours des dernières années.

Nous nous proposons d'étudier dix composés récemment synthétisés (Schéma III-1) possédant le même squelette de base et différent par la nature du substituant. Le but est de déterminer en premier lieu l'influence du substituant sur les propriétés moléculaires de ces systèmes, au moyen des calculs quantiques et ensuite proposer de nouveaux composés présentant une meilleure activité biologique.

Les composés seront notés :

C<sub>1</sub> : R=H

C<sub>6</sub> : R=4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

C<sub>2</sub> : R=2-thiophène

C<sub>7</sub> : R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

C<sub>3</sub> : R=3-thiophène

C<sub>8</sub> : R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

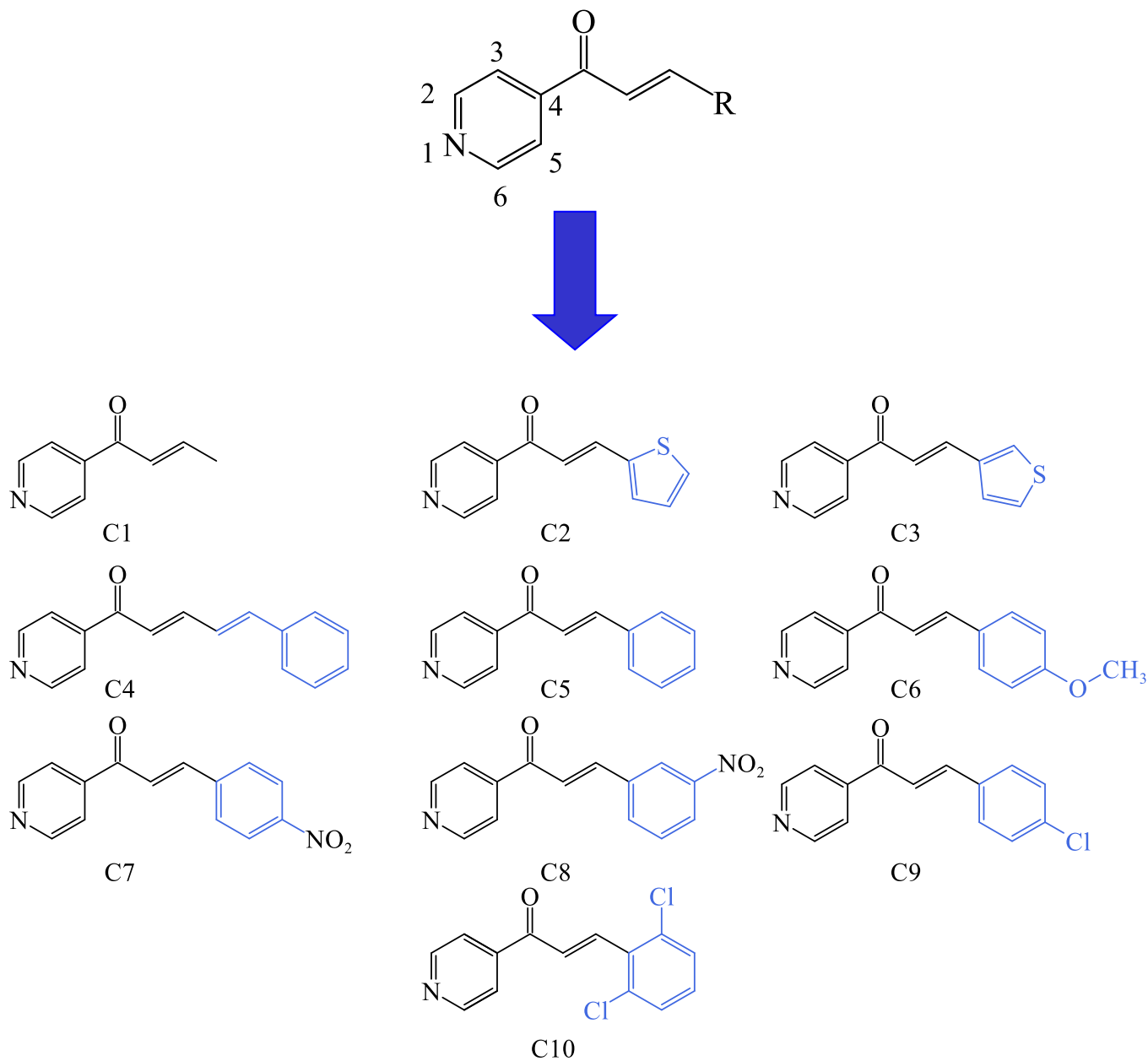
C<sub>4</sub> : R=Styrène

C<sub>9</sub> : R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

C<sub>5</sub> : R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

C<sub>10</sub> : R=2,6-(Cl)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

## Squelette de base



**Figure III. 1 :** Les composés étudiés

### III.2- Méthode de calcul :

Tous les composés présentés dans ce travail ont été optimisés au moyen de la méthode DFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP [7] combinée à la base des orbitales atomiques 6-31G\*. Tous les calculs ont été réalisés en utilisant la chaîne de programme Gaussien 09 [8]. Nous avons ensuite effectué des calculs de fréquence des modes normaux de vibration en utilisant les structures déjà optimisées. Pour visualiser et dessiner les structures des molécules en trois dimensions nous avons utilisé le logiciel Gausse View [9].

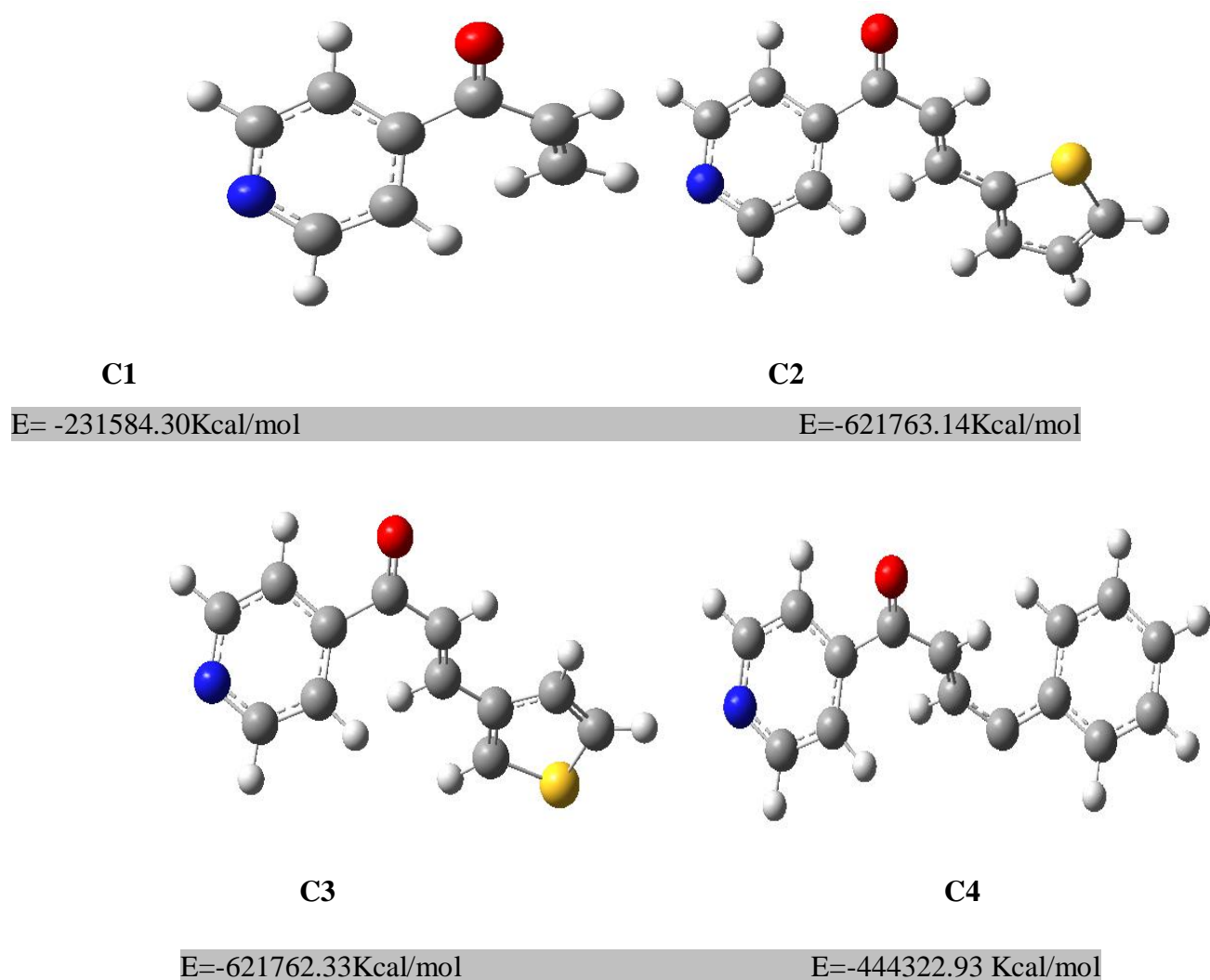
## Chapitre III : Résultats et discussion

Pour le calcul des propriétés ADMET nous avons utilisé la plateforme PreADMET et les propriétés drug-likes, la plateforme SwissADMET[10].

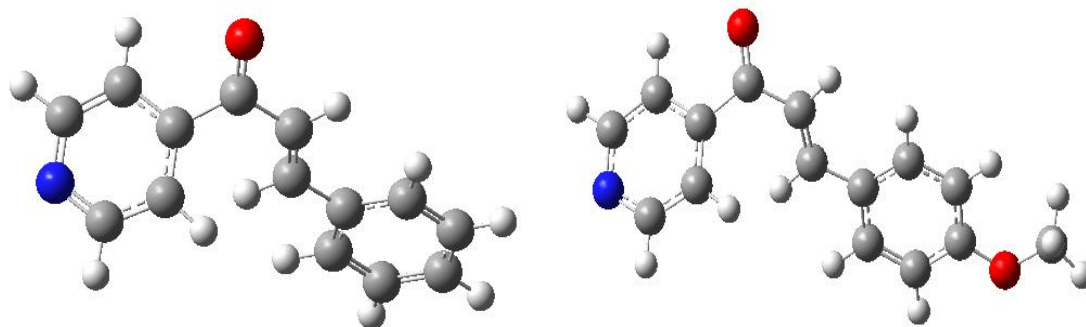
### III.3- Structures optimisées :

La première étape de notre travail est la recherche des géométries les plus stables des molécules considérés. A cet effet nous avons entrepris une optimisation de géométrie suivie d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration pour tous les composés.

Nous donnons dans la figure ci-dessous (Figures III.2 et III.3) les géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G\* avec les énergies correspondantes :



**Figure III.2:** Géométries optimisées au niveau B3LYP:6-31G\*

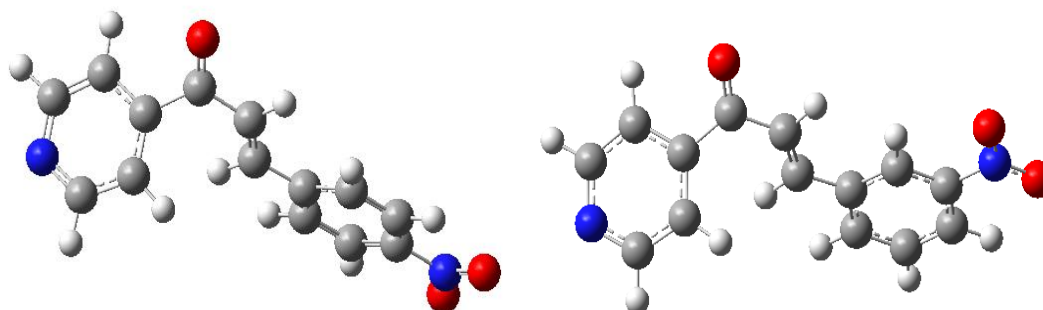


C5

C6

E=-417841.56Kcal/mol

E=-492348.03Kcal/mol

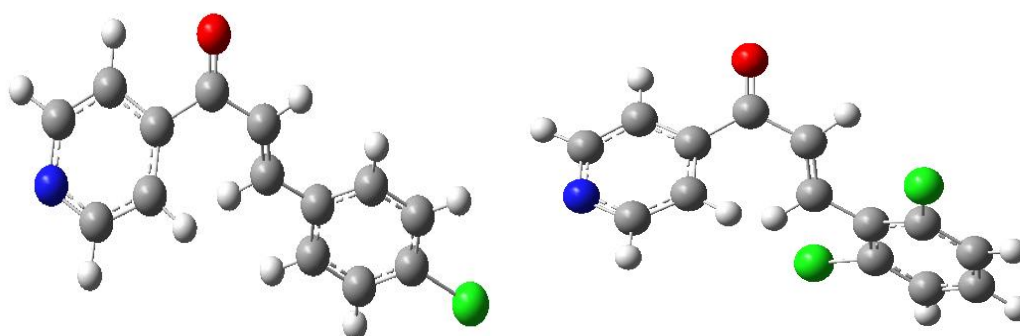


C7

C8

E=-545522.60Kcal/mol

E=-548808.75Kcal/mol



C9

C10

E=-708886.94Kcal/mol

E=-997285.23Kcal/mol

Figure III. 3: géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G\*

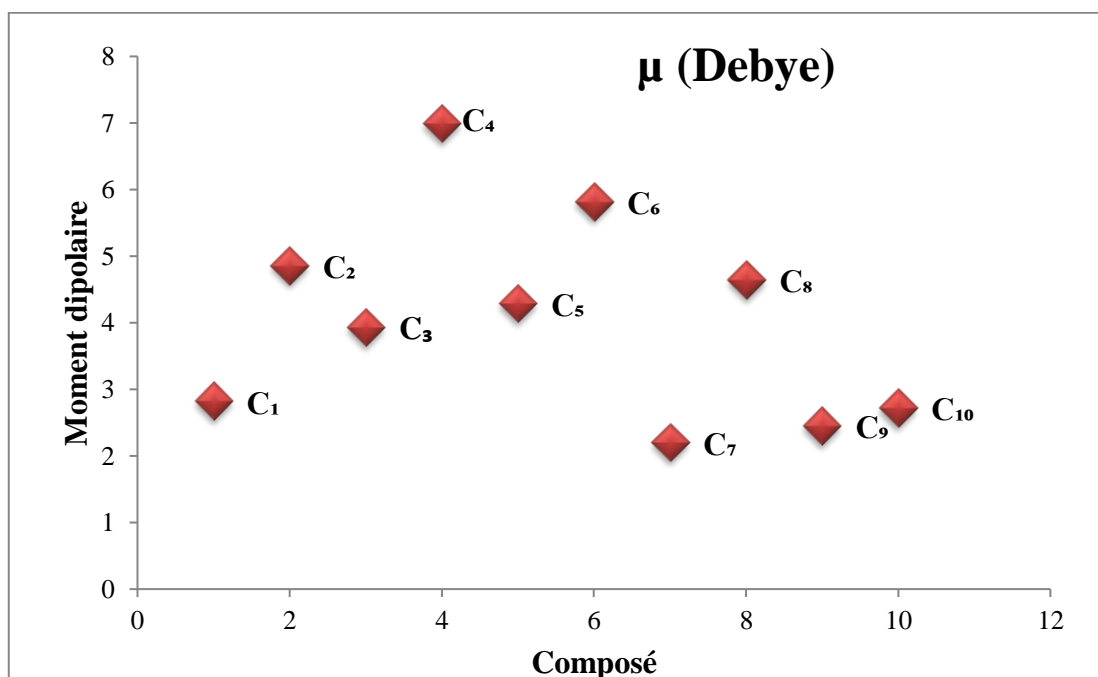
### III.4- Moment dipolaire :

Pour la suite on s'est intéressé à la polarité des composés étudiés en fonction des substituants. Les moments dipolaires obtenus au niveau de B3LYP/6-31G\* pour nos molécules sont donnés dans le tableau III-1 et la figure III-5.

**Tableau III. 1 :** Moments dipolaires calculés pour les composés étudiés

Composés	Substituants R	$\mu$ (Debye)
C1	H	2,82
C2	2-Thiophène	4,85
C3	3-Thiophène	3,93
C4	Styrène	6,99
C5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,28
C6	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5,81
C7	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,2
C8	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4,64
C9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,45
C10	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2,72

**Figure III. 4:** Représentation des moments dipolaires des composés étudiés



## Chapitre III : Résultats et discussion

---

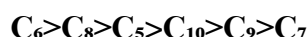
La polarité de la molécule est due à la différence d'électronégativité entre les atomes qui la composent, aux différences de charge qu'elle induit et à leur répartition dans l'espace.

Commençant d'abord par comparer la position du substituant sur la polarité des composés étudié :

- Pour les composés substitués par le thiophène, nous trouvons l'ordre de polarité suivant  $C_2 > C_3$ , alors nous remarquons que la position de la liaison dans le composé  $C_3$  fait diminuer la valeur de moment dipolaire de 0.92 D comparé au  $C_2$ .
- Notons aussi que la position de  $NO_2$  dans le composé  $C_8$  fait augmenter la valeur du moment dipolaire de 2.44 comparé au composé  $C_7$

Passant maintenant à la comparaison de la polarité des composés substitués par le benzène.

L'ordre de polarité calculé est le suivant :



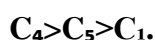
Nous remarquons que lorsque l'effet inductif du substituant est élevé et le moment dipolaire diminue (sont inversement proportionnels).

En effet, les résultats indiquent que le **composé 6** comportant le groupement avec l'effet inductif le moins élevé ( $OCH_3$ ), possède le moment dipolaire le plus grand comparé aux autres composés. Notons aussi que le composé  $C_8$  possède un moment dipolaire élevé. Le  $C_7$  substitué par le ( $NO_2$ ) en position 4 est le moins polaire de la série malgré l'effet inductif est élevé du substituant.

En passant du composé  $C_5$  aux composés  $C_6$  et  $C_8$  la substitution avec ( $OCH_3$ ) et [2,6-(Cl)<sub>2</sub>] fait augmenter le moment dipolaire de 1.53 D et 0.36 D respectivement.

Comparant maintenant l'effet des différents substituants phényle, l'hydrogène et styrène ( $C_5$ ,  $C_1$  et  $C_4$ ). Nous trouvons que le composé  $C_5$  avec le benzène est le plus polaire tandis que le composé  $C_1$  avec l'hydrogène est le moins polaire.

C'est-à-dire l'ordre comme suit :



### III.5- Relation structure-activités antioxydante :

#### III.5.1- les énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO

Nous donnons dans le tableau 2 les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) ainsi que les gaps HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ) calculés au niveau B3LYP/6-31G\*.

**Tableau III. 2 :** Energies des orbitales moléculaires frontières et les gaps  $\Delta E$  Calculés

Composé	Substituant R	E(HOMO) eV	E(LUMO) eV	$\Delta E$ (eV)
C1	H	-6.99	-2.18	4.81
C2	2-thiophène	-6.34	-2.31	4.03
C3	3-thiophène	-6.49	-2.21	4.28
C4	styrène	-5.41	-3.35	2.06
C5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-8.74	1.64	10.38
C6	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-6.03	-2.09	3.94
C7	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-9.63	0.64	6.86
C8	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-7.04	-2.77	4.27
C9	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-6.63	-2.45	4.18
C10	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-6.9	-2.41	4.49

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

**HOMO :** (En anglais : Highest Occupied Molecular Orbital ; en français : l'Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée) représente le caractère nucléophile de la molécule.

**LUMO :** (En anglais : Lowest Unoccupied Molecular Orbital ; en français : l'Orbitale Moléculaire Inoccupée la plus Basse) représente le caractère électrophile de la molécule.

#### III.5.2- L'énergie d'ionisation :

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété anti-oxydante des composés étudiés. Un antioxydant est une molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact.

Pour définir le composé qui a le pouvoir anti-oxydant le plus élevée, nous avons déterminé les énergies d'ionisation.

## Chapitre III : Résultats et discussion

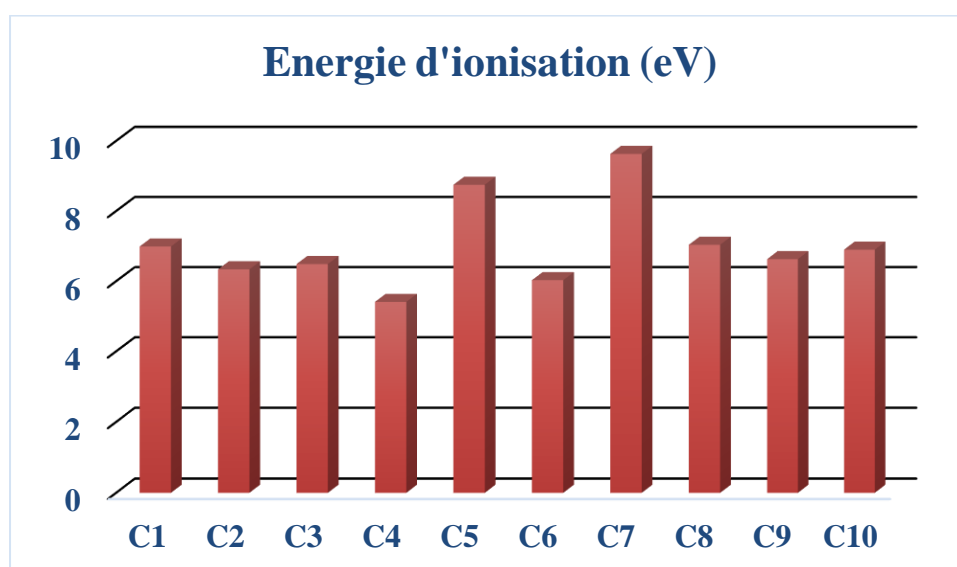
Par définition, l'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire pour arracher un électron à un atome ou une molécule. Selon le théorème de Koopmans [11] l'énergie d'ionisation est une grandeur positive définie par la relation  $E_i = -E_{\text{HOMO}}$

Nous donnons dans le tableau III-3 les valeurs des énergies d'ionisation et sur la figure III-3 sa représentation graphique.

**Tableau III. 3 :** Les énergies d'ionisation des composés étudiés

Composés	Substituants R	$E_I$ (e.V)
C1	H	6,99
C2	2-Thiophène	6,34
C3	3-Thiophène	6,49
C4	Styrène	5,41
C5	$\text{C}_6\text{H}_5$	8,75
C6	4- $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	6,03
C7	4- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	9,63
C8	3- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$	7,04
C9	4- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$	6,63
C10	2,6-(Cl) <sub>2</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$	6,9

**Figure III.5 :** Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés



## Chapitre III : Résultats et discussion

---

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, le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement.

Selon nos résultats, l'ordre décroissant de pouvoir antioxydant est comme suit :



Nous notons que le composé  $C_4$  avec (R=styrène) est caractérisé par le pouvoir donneur d'électrons le plus élevé (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc a le pouvoir antioxydant le plus élevé.

A l'inverse, le composé  $C_7$  avec (R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) est caractérisé par le pouvoir antioxydant le plus faible.

### *III.6- Pharmacocinétique descriptive*

L'élaboration et la mise au point d'un médicament nécessitent plusieurs études pharmacologiques avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Dans ces recherches, deux branches pharmacologiques complémentaires analysent les effets du médicament: la **pharmacodynamique** étudie les actions du médicament sur l'organisme et la **pharmacocinétique** qui étudie les effets de l'organisme sur le médicament.

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Lors de la conception de médicaments, prédire les propriétés d'absorption, distribution, métabolisme, excrétion, toxicité (ADME-Tox) des molécules à visée thérapeutique permet d'éliminer celles qui ne seraient pas de bons candidats-médicaments.

Les propriétés ADME-Tox sont des propriétés physiologiques dépendantes de la structure chimique du principe actif, mais également de l'environnement biologique. L'ensemble de ces propriétés physiologiques permet de définir le profil ADME-Tox d'une molécule. Ce profil traduit la capacité d'un principe actif à traverser chaque barrière ADME à un site d'administration, en passant par les interactions avec les transporteurs, les enzymes du métabolisme ainsi qu'avec les protéines plasmatiques, jusqu'à sa rencontre avec la cible thérapeutique.

Nous pouvons distinguer schématiquement quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament:

- ✓ Son absorption
- ✓ Sa diffusion dans l'organisme (distribution)
- ✓ Son métabolisme
- ✓ Son élimination de l'organisme

C'est ainsi que nous nous sommes proposés d'étudier la pharmacocinétique des composés considérés. A cet effet, nous avons calculé quelques paramètres pharmacocinétiques à savoir, l'absorption intestinale, la pénétration de la barrière hémato-encéphalique et le métabolisme via la CYP3A4 et la toxicité de ces molécules. Ces calculs sont effectués sur le serveur PreADMET.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

Et dans le but de prédire théoriquement la biodisponibilité de nos composés nous avons effectué une analyse Drug- likeness et vérifier le respect des cinq règles de Lipinski, ces calculs sont effectués via le serveur SwissADME.

### *III.6.1- Absorption :*

#### **III.6.1.1- L'absorption intestinale humaine (HIA) :**

Une fois libérée de son support galénique, la substance active (médicament) doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique.

En raison des diverses voies d'absorption des médicaments, des descripteurs sont nécessaires pour construire un modèle de prédiction utile pour la biodisponibilité orale. A noter que HIA est considéré comme l'un des composants importants qui influencent la biodisponibilité, donc beaucoup d'efforts ont été faits pour une prédiction précise de HIA.

Grace à la plateforme 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 les excréments [12].

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 4 ci-dessous. [13]

**Tableau III. 4:** classification HIA utilisée par PreADMET

<b>Classification</b>	<b>HIA (%)</b>
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 obtenus pour nos composés sont reportés dans le tableau 5.

**Tableau III. 5 :** valeurs HIA calculés dans Pre-Admet

<b>Composés</b>	<b>HIA(%)</b>
<b>C1</b>	100
<b>C2</b>	98.37
<b>C3</b>	98.37
<b>C4</b>	100
<b>C5</b>	100
<b>C6</b>	98.16
<b>C7</b>	96.13
<b>C8</b>	97.07
<b>C9</b>	100
<b>C10</b>	100

Nos résultats montrent une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale. En effet d'après les résultats des valeurs HIA (en pourcentage) calculées pour les molécules étudiées sont comprises entre 70 et 100 %, ce qui montre que les composés C1, C4, C5, C9 et C10 possèdent les valeurs maximales de HIA (100%) et présentent donc la meilleure absorption intestinale.

### ***III.6.2- Distribution :***

#### **III.6.2.1- Barrière hémato-encéphalique :**

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est représentée par  $BB = \frac{[Cerveau]}{[Sang]}$ , où [Cerveau] et [Sang] sont la concentration à l'état d'équilibre de composés radio marqués dans le cerveau et le sang.

## Chapitre III : Résultats et discussion

La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les vertébrés terrestre, entre la circulation sanguine et le système nerveux central.

La pénétration de la BHE indique si les composés traversent la barrière hémato-encéphalique. Ceci est crucial dans la sphère pharmaceutique car les composés actifs sur le SNC (Central Nervous System : système nerveux centrale) doivent la traverser et les composés inactifs sur le SNC ne doivent pas le traverser a fin d'éviter les effets secondaires sur le SNC. 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 **tableau6. [14]**.

**Tableau III. 6 :** Classification BB utilisée par PreADMET.

<b>Classification</b>	<b>BB(C<sub>brain</sub>/C<sub>.blood</sub>)</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

Nous avons consignés dans le tableau 7 le taux de pénétration de la BHE donnés par PreADMET.

**TableauIII. 7:** Taux de pénétration de la BHE calculée par PreADMET.

<b>Composés</b>	<b>BB(C<sub>brain</sub>/C<sub>.blood</sub>)</b>
<b>C1</b>	1.59
<b>C2</b>	1.88
<b>C3</b>	1.66
<b>C4</b>	0.06
<b>C5</b>	0.05
<b>C6</b>	0.02
<b>C7</b>	0.01
<b>C8</b>	0.009
<b>C9</b>	0.19
<b>C10</b>	0.40

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

L'analyse du tableau 7 montre que les valeurs de la perméabilité BB calculées pour nos molécules sont comprises entre 1.88 et 0.009 montrant une pénétration moyenne pour (C1, C2, C3, C9 et C10) et faible pour (C4, C5, C6, C7 et C8). Ces résultats montrent que les composés étudiés peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et ils sont capables d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Nous concluons donc que le thiophène favorise la pénétration de la BHE comparé au phényle.

Notons aussi que le Composé 8 (substitué par **3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>**), présente un très faible taux BB et présente la plus faible perméabilité de la BHE comparé aux autres composés.

### **III.6.3- Métabolisme :**

#### **III.6.3.1- CYP3A4: invitro CYP3A4 substrate :**

La connaissance des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments est un facteur de réussite thérapeutique, puisqu'elle fournira des informations sur la variabilité des concentrations, sur les modifications pharmacocinétiques et permettra de prévoir certaines interactions médicamenteuses.

Les médicaments peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation ; quel que soit le processus, l'objectif est de rendre le médicament plus facile à excréter. Les enzymes qui interviennent dans le métabolisme sont présentes dans de nombreux tissus, mais sont généralement plus concentrées dans le foie.

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 [15-18].

Les résultats calculés par PreAdmet sont données dans le tableau suivant :

**Tableau III. 8** : Résultats d'analyse substrat-CYP 3A4 calculés sur PreADMET

<b>Composés</b>	<b>CYP3A4 :in vitro CYP 3A4 substrat</b>
<b>C1</b>	Non
<b>C2</b>	Non
<b>C3</b>	Non
<b>C4</b>	Non
<b>C5</b>	Non
<b>C6</b>	Weakly
<b>C7</b>	Non
<b>C8</b>	Substrate
<b>C9</b>	Non
<b>C10</b>	Non

Nos résultats montrent que le composé C8 est le seul substrat de l'enzyme CYP3A4, ce composé utilisé comme médicament test bien métabolisé par cette enzyme. L'élimination de ces composés par l'organisme est donc facile.

Remarquons que les autres composés C6 est un moyen substrat pour cette enzyme et sont donc moyennement métabolisés comparés aux composé (C8).

Par contre les composés C1, C2, C3, C4, C5, C7, C9 et C10 ne sont des substrats de cette enzyme, donc ils ne seront pas métabolisés par l'enzyme CYP3A4.

### ***III.6.4- Toxicité :***

La toxicité est la mesure de la capacité d'une substance chimique à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé ou la survie chez toute forme de vie. La toxicité des composés peut être simulée via le serveur PreADMET.

Le profil de la toxicité de nos composés à partir de serveur PreADMET est présenté dans le tableau9.

## Chapitre III : Résultats et discussion

- Le test d'Ames: est une méthode simple pour tester la mutagénicité d'un composé, suggérée par le Dr Ames [19].
- 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 du NTP (National Toxicology Program), qui sont les résultats des tests de cancérogénicité in vivo sur souris et rats pendant 2 ans.

**Tableau III. 9 :** Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme PreADMET

Composés	Âmes test	Carcino_Mouse	Carcino_Rat
C1	Mutagène	Négatif	Négatif
C2	Mutagène	Positif	Négatif
C3	Mutagène	Positif	Négatif
C4	Mutagène	Positif	Négatif
C5	Mutagène	Positif	Négatif
C6	Mutagène	Positif	Positif
C7	Mutagène	Positif	Positif
C8	Mutagène	Positif	Positif
C9	Mutagène	Positif	Négatif
C10	Mutagène	Positif	Négatif

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

En ce qui concerne le test de carcinogénicité, le pouvoir cancérigène a été observé pour les molécules C6, C7 et C8 chez les Rats. De plus un pouvoir cancérigène est calculé chez la souris pour les composés C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 et C10.

### **III.7- Analyse Drug-likeness : règle Lipinski:**

Lipinski a défini un ensemble de règles (05 règles) permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale. Ces règles concernant les propriétés physico-

## Chapitre III : Résultats et discussion

chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement [20].

- ✓ 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 cinq.
- ✓ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à cinq.
- ✓ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à dix.
- ✓ Pas plus de cinq cycles fusionnés.

Notons que Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins de deux des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité. La « règle des cinq » 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 qui ne le sont pas , mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADMET sont regroupés dans le tableau 10.

**Tableau III. 10 :** les résultats trouvés par SwissADMET

Composés	*MM (g/mol)	LogP	*DH	*AH	N° de violation
<b>C1</b>	133.15	1.25	0	2	0
<b>C2</b>	215.27	2.55	0	2	0
<b>C3</b>	215.27	2.54	0	2	0
<b>C4</b>	223.27	2.84	0	2	0
<b>C5</b>	209.24	2.46	0	2	0
<b>C6</b>	239.27	2.61	0	3	0
<b>C7</b>	254.24	1.97	0	4	0
<b>C8</b>	254.24	1.98	0	4	0
<b>C9</b>	243.69	3.12	0	2	0
<b>C10</b>	278.13	3.63	0	2	0

**MM** : Masse Moléculaire ;    **\*DH**: Donneur de proton ;    **\*AH** : Accepteur de proton

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

Le coefficient de partage (Log P) est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand Log P 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. [21]

L'analyse des résultats obtenus par calcul de Log P, montrent que tous les composés présentent un coefficient de partage  $\text{Log P} > 0$ . Ce qui indique que ces composés sont lipophiles ils ont donc une bonne perméabilité. Nous notons les valeurs de Log P ne sont pas voisines pour les composés étudiés, le composé C9 a la valeur la plus grande ( $\text{Log P}=3.12$ ) ce qu'il lui permet d'avoir la mauvaise solubilité dans l'eau.

Tous les composés étudiés ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

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

### *Références :*

- [1] K. OULD LAMARA. Synthèse et évaluation biologique de séries de composés hétérocycliques. 2022.
- [2] E. PEROZO-RONDON, R. M. MARTIN-ARANDA, B.CASAL, C. J. DURAN-VALLE, W. N. LAU, X.F. ZHANG, K.L. YEUNG. *CatalToday*, 144, 2006, pp 183-187.
- [3] M.B. HOGALE, N. P. DHORE, P. K. POWAR. Synthesis and biological activity of some urethane derivatives of chalcones. *Orient. J. Chem*, 2, 1986, pp 55-57.
- [4] T.VAMAKAWA, H. KAGECHIKA, E. KAWACHI, Y. HASHIMOTO, K. SHUDO. Retinobenzoic acids,5, Retinoidal activities of compounds having a trimethylsilyl or trimethylgermyl group (s) in human promyelocytics leukemia cells HL-60. *Med Chem*, 33, 5, 1990, pp 1430-1437.
- [5] A. K. BHATT, R. P. BHAMARIA, M. R. PATEL, R. A. BELLAR, C. V. DELIWALA. Synthesis of chalcone, pyrazoline, amino pyrimidines. *Indian J. Chem.* 10, 1972, pp 639-698.
- [6] S. MUKHERJEE, A. K. KUMAR, H. G. PRASAD, M. E. RAJ, C. E. BRAKHE, S. C. OLSEN, V. P. JAIN. Sythetic and biological activity evaluation studies on novel 1,3-diarylpropenones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 2, 2001, pp 337-345.
- [7] M. J. FRISH, 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; GaussianInc:Pittsburg, PA. 2009.
- [8] A. JAMADAR , A. K. DUHME-KLAIR, K. VEMURI, M. SRITHARAN, P. DANDAWATE, S. PADHEYE , T. DALTON. (42), 2012, 9192.
- [9] a) A. D. BECKE, *Phys. A. REV.* 1988. (38), 3098. b) C.LEE, W. YANG, R. G. PARR, *Phys. B. REV.* 1988. (37), 785. C) P. J. STEPHENS, F. J. DELVIN, C. F. CHABALOWSKI, M. J. FRISH.. *Phys. J. Chem.* (98), 1994, pp 11623.
- [10] E. H. KERNS, & L. DI. Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug Discov. Today*8, 2003, pp 316-323
- [11] T. A. KOOPMANS. *Physica*, (1), 1933, pp 104.

## Chapitre III : Résultats et discussion

---

- [12] Y. H. ZHAO, et AL. J. Pharma. Sci, (90), 2001, pp 794
- [13] OUI, S. PHARMACIE. Rés, (14), 1997, pp 763.
- [14] G. W. AJAY, et AL. J. Méd. Chem, (42), 1999, pp 4942
- [15] K. E. THUMMEL, G. R. WILKINSON . In vitro and in vivo drug interaction involving human CYP3A4. Ann Rev Pharmacol Toxicol. (38), 1998, pp 389-430.
- [16] R. W. WANG, D. J. NEWTON, T. D. SCHERI, LU AYH. Human cytochrome P450 3A4-catalysed testosterone 6 $\beta$ -hydroxylation and erythromycin N-demethylation: Competition during catalysis. Drug Metab Dispos, (25), 1997, pp 502-507.
- [17] C. BENSOUSSAN, M. DELAFORGE, D. MANSUY. Particular ability of cytochrome P450, 3A to form inhibitory P450-iro-metabolite complexes upon metabolic oxidation of aminodrugs. Biochem Pharmacol, (49), 1995, pp 591-602
- [18] Y. F. UENG, T. KUWABARA, Y. J. GUENGERICH. Cooperativity in oxidation catalysed by cytochrome P450 3A4. Biochemistry, (36), 1997, pp 370-381.
- [19] B. N. AMES, et AL. Pnas, (36), 1972, pp 3128.
- [20] C. LIPINSKI, F. LOMBARDO, B. DOMINY, P. FEENEY. Advanced Drug Delivery Reviews. (64) Supplement, 2012, pp 4
- [21] S. SCHULTES, C. GRAAF HAAKSMA, E. IWAN, O. J. KRAMER. Drug Discovery Today: Technologies, (7), 2010, pp 157.



Conclusion général

# Conclusion générale

---

## Conclusion générale

L'objectif de notre travail est l'étude des propriétés pharmacocinétiques ADME des dérivés des chalcones qui sont 10 composés, ces derniers ont le même squelette de base mais ayant un radical différent.

Les résultats de notre étude ont été obtenus au niveau de la chaîne de programme Gaussien. Pour la détermination de système ADME, nous avons appuyé sur les deux serveurs PreADMET et SwissADME.

Nos résultats concernant la polarité des molécules, montre nous que le composé C<sub>4</sub> est le plus polaire et le composé C<sub>7</sub> est le moins polaire.

Par rapport aux calculs des énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO), ne donnent que le composé c<sub>4</sub> qui possède le pouvoir antioxydant le plus élevé.

Selon notre étude, nous avons géré de préciser le système ADME pour chaque composé.

Les résultats montrent que nos molécules possèdent une excellente absorption intestinale sur l'administration par voie orale.

Nous avons conclu selon la préamibilité de BB calculé que nos composés sont révéle capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et donc nous pouvons dire qu'ils sont capable d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Nous avons noté que seulement le composé C<sub>8</sub> est substrat de l'enzyme CYP3A4, ce que veux dire qu'il va être bien métabolisé ainsi que son élimination par l'organisme est très facile.

Par rapport au composé C<sub>6</sub> est moyennement substrat, aussi que son élimination est moyenne comparé au composé C<sub>8</sub>.

Concernant les composés restant C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub> et C<sub>10</sub> ne sont pas des substrats de l'enzyme CYP3A4, donc ils ne vont pas être métabolisés.

Les résultats sur le test de toxicité indiquent que les composés présentent un test d'âme positif, ca veut dire qu'ils possèdent un effet mutagène.

En se concentrant sur l'analyse de Drug-likenesse, nous nous rendons compte que tous les composés étudiés respectent les règles de Lipniski, et ils n'ont aucun problème avec la biodisponibilité orale théoriquement

## **Resumé**

Les plantes sont une source primordiale d'une importante gamme des métabolites secondaires, ces derniers sont utilisés essentiellement comme produits pharmaceutique, en cosmétique ou des pesticides biologique et même des fois comme des additifs.

Parmi ses plantes on y trouve les flavonoïdes qui sont d'origine essentiellement végétales, dans cette gamme de famille la plus étendues des antioxydants nous nous sommes intéressé aux chalcones qui sont non seulement des enones aromatique mais ils ont utilisation comme des intermédiaire dans nombreux réactions hétérocycliques et pharamaceutique,ils jouent aussi un rôle très important dans l'activité pharmacologique comme l'antimicrobienne, anti tumoral, anticancéreuse, anti-inflammatoires, anti-VIH ,antioxydants et antipaludéens.

Lors de ce travail nous nous sommes intéressés d'étudier théoriquement les propriétés moléculaires et pharmacocinétique de dix composés bioactifs qui possèdent le même squelette de base mais différent de la nature du substituant. Pour effectuer le bon déroulement des calcules nous avons utilisés la chaine du programmes Gaussien 09 et aussi nous avons fait appel aux deux serveurs : PreADMET et SwiisADME afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques des composés.

Nous avons d'abord étudié l'influence des substituant sur l'énergie électronique, le moment dipolaire et l'activité antioxydant de ces composés.

Nous nous sommes ensuite penches sur les paramètres pharmacologique de ses composés pour définir le profil ADMET des molécules étudiés, puis nous vérifions également la biodisponibilité de ces composés en effectuant un analyse Drug-likeness.

## **Abstract**

Plants are a primary source of a large range of secondary metabolites, these are used mainly as pharmaceuticals, cosmetics or biological pesticides and even sometimes as additives.

Among its plants there are flavonoids which are of essentially vegetable origin, in this range of the most extensive family of antioxidants we are interested in chalcones which are not only aromatic enones but they have use as intermediates in many heterocyclic reactions and pharmaceutical, they also play a very important role in pharmacological activity as antimicrobial, antitumor, anticancer, anti-inflammatory, anti-HIV, antioxidants and antimalarials.

During this work we were interested in theoretically studying the molecular and pharmacokinetic properties of ten bioactive compounds which have the same basic skeleton but different in the nature of the substituent. To make the calculations run smoothly, we used the Gaussian 09 program chain and also we used the two servers: PreADMET and SwissADME to study the pharmacokinetic properties of the compounds.

We first studied the influence of substituents on the electronic energy, the dipole moment and the antioxidant activity of these compounds.

We then looked at the pharmacological parameters of its compounds to define the ADMET profile of the molecules studied, then we also checked the bioavailability of these compounds by performing a Drug-likeness analysis.