

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU
FACULTEDES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention de diplôme master II en Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Thème

***Etude théorique d'une série de dérivés de coumarine présentant
diverses propriétés biologiques et pharmacologiques***

Réalisé par :

AMEUR KATIA

OSMANI ROMAISSA

Soutenu publiquement le 04/07/2023 devant le jury composé de :

M^{me} A. AMAR	M.C.A	UMMTO	PRESIDENTE
M^r M.A. BENMENSOUR	M.C.A	UMMTO	ENCADREUR
M^{me} K. BAKHOUCHE	M.C.A	UMMTO	EXAMINATRICE
M^{me} A. BENZAOUZ	M.C.A	UMMTO	EXAMINATRICE

**Année universitaire
2022/2023**

Remerciement

Avant tout, nous tenons à remercier Dieu tout puissant de nous avoir guider durant toutes ces années d'études et nous avoir donner la force, la volonté et le courage pour terminer ce projet.

Nos remerciements les plus chaleureux s'adressent à notre encadreur Monsieur Mohamed Ali BENMENSOUR pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'orientation, la confiance, ses conseils précieux et son suivi qu'il nous a prodigué tout au long de ce travail. Il n'a pas hésité à tout instant de nous fournir tout ce qu'il a acquit comme science et informations. Merci pour votre patience dans la correction de ce mémoire. On espère avoir été à la hauteur de votre attente.

Nous remercions Madame AMAR Anissa, maitre de conférences classe « A » à l'U.M.M.T.O, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous adressons nos vifs et sincères remerciements à Madame BAKHOUCHE Kahina, maitre de conférences classe « A » à l'U.M.M.T.O , pour avoir accepté de participer au jury.

Nous remercions aussi madame BENZAZZOUZ Amina, maitre de conférences classe « A » à l'U.M.M.T.O, pour avoir accepté d'examiner notre travail.

À tous nos enseignants, pour les efforts consacrés et la formation qui nous ont donnés durant notre cycle d'étude.

Nous pourrons pas terminer sans remercier infiniment toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

A Mes Très Chers Parents,

Ma mère Djamila et mon père Hocine,

Pour leur soutien et leur encouragement durant tout mon parcours d'études. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes très chères sœurs kenza et kamélia et chers frères lounis et yanis

À toute ma famille et mes proches

À toutes mes amies adorables

Katia

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A mes chers parents

Ma mère Yamina et mon père Amar

A mes très chers frères et sœurs

Hanane , tassadit , yacine , said

A toute ma famille

A mes professeurs

A mes amis

A tous ceux qui aiment la chimie

A vous ...

Romaissa

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale	1
Références.....	3

CHAPITRE I : Recherche bibliographique.

I-1. Introduction	4
I-2. Historique.....	4
I-3. Définition	4
I-3-1. Structure chimique et nomenclature	5
I-4. Les différentes méthodes de synthèses des coumarine	6
I-5. Classification des coumarines	7
I-5-1. Coumarines simples	7
I-5-2. Coumarines complexes	8
I-6. Propriétés physico-chimiques des coumarines	11
I-7. Propriétés biologiques des coumarines	12
I-7-1. Activité antibiotique	12
I-7-2. Activité anticoagulant.....	12
I-7-3. Activité anti-inflammatoire et antalgique	13
I-7-4. Activité antidiabétiques.....	13
I-7-5. Activité anti-tumorale.....	13
I-7-6. Activité antivirals	14
I-7-7. Activité antioxydant.....	15
I-7-8.activité anticancéreuse.....	15
I-7-9. Autres activité biologique	15
I-7-10. Autres application des coumarines	16
I-8. Toxicité des coumarines	16
Références	17

Chapitre II : Les méthodes de la chimie quantique.

II-1. Introduction.....	20
II-2. Equations et principes fondateurs	20
II-2-1. Equation de Schrödinger	20
II-3. Méthodes semi-empiriques.....	22
II-4. Méthode ab-initio.....	22
II-4-1. Méthode de Hartree-Fock.....	22
II-4-2. Les méthodes post Hartree-Fock	24
II-5. Déterminant de Slater	25
II-5-1. Spin de l'électron : postulat d'exclusion de Pauli	25
II-5-2. La théorie des orbitales moléculaires (OM).....	25
II-5-3. Les bases d'orbitales atomiques.....	26
II-6. Théorie de la fonctionnelle de la densité	27
II-6-1. Théorèmes et Equations de Hohenberg-Kohn.....	28
II-6-2. Approximation utilisées en DFT	29
II-6-2-1. Approximation de la densité locale (LDA).....	29
II-6-2-2. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	29
II-6-3. Les fonctionnelles d'échange.....	30
II-6-4. Les fonctionnelles de corrélation.....	30
II-6-5. Les fonctionnels hybrides.....	32
Références.....	34

CHAPITRE III : Résultats et discussion .

III-1. Introduction	36
III-2. Méthodes des calculs.....	36
III-3. Analyse des résultats de calcul théorique	36
III-3-1. Structures optimisées des molécules étudiées.....	38
III-3-2. Les orbitales frontières HOMO et LUMO.....	39
III-3-3. activité anti-oxydante.....	40
III-3-4. Etude spectroscopique UV-Visible	41
III-3-5. Transitions électroniques et orbitales moléculaires frontières:.....	43
III-4. Etude des propriétés ADMET	45
III-4-1. Résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques	46

III-4-1-1. Absorption	46
III-4-1-2. Distribution	47
III-4-1-3. Métabolisme	48
III-4-1-4. Toxicité.....	49
III-4-2. Analyse Drug-Likeness : Règles Lipinski.....	51
Références.....	53
Conclusion	55

Résumé

Liste des abréviations

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

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

Anti-VIH : Anti-virus de l'immunodéficience humaine.

BHE : Barrière Hémato Encéphalique.

B3LYP : Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr.

CYP3A4 : Cytochrome P3A4.

CYP-450 : Cytochrome P-450.

CNDO : Négligence du chevauchement différentiel .

CPG : chromatographie en phase gazeuse .

CCM : chromatographie sur couche mince.

E : Energie.

ev : électronvolt .

HPLC : chromatographie en phase liquide haute performance.

HOMO : orbitale moléculaire la plus haute occupée .

HF : Hartree-Fock.

HIA : Absorption Intestinale Humaine.

IUPAC : Union internationale de chimie pure et appliquée.

LUMO : orbitale moléculaire la plus basse inoccupée .

Log P : Logarithme de Coefficient de Partage.

LSDA : Approximation de la densité de Spin Local.

TD-DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité dépendant du temps.

NF- κ B : nuclear factor-kappa B.

UV/vis : Ultraviolet-visible.

U.m.a : unité de masse atomique.

QSAR : Relation quantitative structure-activité.

ΔE : Différence entre EHOMO et ELUMO (gap Energétique).

3D ou 3-D : Descripteurs tridimensionnelles.

Liste de figures

Figure I. 01: Plantes contenant des coumarines.....	5
Figure I. 02: Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine.....	5
Figure I. 03 : Parenté chimique de la coumarine et de son isomère structural.....	6
Figure I. 04 : Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines.....	6
Figure I. 05 : La structure générale des coumarines.....	7
Figure I. 06: Structure du Furanocoumarines de la série linéaire.....	8
Figure I. 07 : Structure de Furanocoumarine de la série angulaire.....	9
Figure I.08 : Structures de quelques pyranocoumarines.....	10
Figure I.09 : Structures de la 4-dicoumarol.....	10
Figure I.10 : La warfarine.....	10
Figure I.11: 4-Phénylcoumarine.....	11
Figure I.12 : Structure de quelques coumarines à activité antibiotique.....	12
Figure I. 13 : Coumarines à activités anticoagulantes.....	13
Figure I.14 : Structure du Cloricromène.....	13
Figure I.15 : Structures 6-nitroomblliférone.....	14
Figure I.16 : Structure des dérivés de 3-(N-aryl)-carboxamide coumarine.....	14
Figure I.17 : Structures de (+/-)calanolide A.....	15
Figure I.18 : Structures du prandiol, du wedelolactone et de l'ensaculine.....	16
Figure III.01 : Squelette de base (benzylpyrazolylcoumarines).....	36
Figure III .02 : Structure de la vitamine c.....	37
Figure III.03 : Structures géométriques optimisées des molécules étudiées par la méthode DFT//B3LYP/6-31G(d).....	38
Figure III.04 : Spectres d'absorption UV/vis des composés.....	42
Figure III.05 : Spectres d'absorption UV/vis expérimentale.....	42

Liste tableaux

Tableau I .01 : Structure chimique des coumarines simples hydroxylés en C6, C7 ou C8.....	7
Tableau I .02 : Coumarines simples avec hydroxyle méthylé.....	8
Tableau I.03 : Coumarines simples à structure hétérosidique.....	8
Tableau I.04 : Structures de quelques furanocoumarines linéaire.....	9
Tableau I.05 : Structures de quelques furanocoumarines angulaires.....	9
Tableau III .01 : Les différents composés étudiées.....	37
Tableau III.02 : Les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, GAP, des molécules étudiées au moyenne de la base b3lyp/c-31G(d).....	39
Tableau III.03 : Les énergies d'ionisations et l'affinité électronique des molécules étudiées.....	40
Tableau III.04 : les logeurs d'ondes maximales pour chaque composés	42
Tableau III.05 : Longueur d'onde λ (nm) calculées au moyen TD-B3LYP/6-31G(d), force de l'oscillateur f, transitions électroniques correspondantes.....	43
Tableau III.06 : les surfaces des orbitales moléculaires frontières des composés étudiées.....	44
Tableau III.07 : Classification HIA utilisée par PreADMET.....	47
Tableau III.08 : Valeurs HIA calculés dans Pre-Admet.....	47
Tableau III.09 : Classification BB utilisée par PreADMET.....	48
Tableau III.10 : Taux de pénétration de la BHE calculée par PreADMET	48
Tableau III.11 : Résultats d'analyse substrat-CYP 3A4 calculés sur PreADMET.....	49
Tableau III.12 : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme PreADMET.....	50
Tableau III.13 : Présente les résultats de l'évaluation de la règle de Lipinski trouvés par SwissADMET	51

A decorative graphic of a scroll with a blue outline and grey shading at the corners, containing the text 'Introduction générale'.

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

Les composés hétérocycliques constituent le squelette de base de nombreux principes actifs d'origine végétale, ils donnent lieu à des applications intéressantes dans le domaine pharmacologique, biologique et industriel [1]. Ils prennent une importance croissante, notamment grâce à leurs nombreux effets bénéfiques sur la santé. On peut citer, l'activité anticoagulante, l'activité anticancéreuse et hépatotrope, l'activité antibiotique [2], l'activité analgésique et anti inflammatoire ou encore l'activité anti-HIV [3].

Parmi les composés hétérocycliques on trouve Les coumarines qui appartiennent à la classe des flavonoïdes des métabolite secondaire des plantes, qui ont été révélés à présenter une variété d'activités biologiques, généralement associées à une faible toxicité. Ils ont suscité un intérêt considérable en raison de leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé humaine [4]. Vu l'importance de ces molécules et la diversité de leurs applications dans l'industrie pharmaceutique, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à leurs conceptions et d'élaborer des protocoles afin d'estimer l'efficacité de ces nouveaux composés chimiques in vitro et in vivo, parfois très difficile à réaliser sur le plan biologique (travail très cher et ça prend beaucoup de temps). Grâce à ces Problèmes les recherches menées in vitro et in vivo dans les différents domaines sont renforcés par la modélisation moléculaire in silico.

La modélisation moléculaire est devenue une technique indispensable de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [5]. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexassions et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une enzyme et un ligand.

Dans le cadre de ce projet de fin d'études, nous nous sommes intéressées à une étude théorique d'une série de dérivés de coumarine présentant diverses propriétés biologique et pharmacologique. Nous calculons leur propriétés moléculaires, telles que l'énergie électronique, et les énergies des orbitales

Introduction générale

moléculaires frontières en utilisant la méthode de la (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP. Ces calculs se font au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 .

Nous nous intéresserons aussi à l'activité antioxydante de ces composés ainsi que les propriétés pharmacocinétiques et drug-likeness en utilisant les deux serveurs PreADMET et SwissADME [6].

Le manuscrit que nous présentons dans ce mémoire est réparti en trois chapitres.

- Le premier chapitre est consacré à une recherche bibliographique sur les coumarines.
- Dans le deuxième chapitre nous donnons un aperçu sur les méthodes de la modélisation moléculaire.
- Le troisième chapitre présente les résultats obtenus lors de notre études qui sont suivis d'une discussion et d'une conclusion générale .

Références

- [1] CABRELE, Chiara et REISER, Oliver. The modern face of synthetic heterocyclic chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol. 81, no 21, p. 10109-10125.
- [2] KAYSER, O. et KOLODZIEJ, H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta medica*, 1997, vol. 63, no 06, p. 508-510
- [3] KHAN, Imtyaz A., KULKARNI, Manohar V., GOPAL, M., et al. Synthèse et évaluation biologique de nouvelles coumarines polycycliques fusionnées angulairement. *Lettres de chimie bioorganique & médicinale*, 2005, vol. 15, n° 15, p. 3584-3587.
- [4] HOULT, J. R. S. et PAYÁ, Miguel. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1996, vol. 27, no 4, p. 713-722.
- [5] ITTEL, Steven D., JOHNSON, Lynda K., et BROOKHART, Maurice. Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization. *Chemical Reviews*, 2000, vol. 100, no 4, p. 1169-1204..
- [6] KERNS, Edward H. et DI, Li. Pharmaceutical profiling in drug discovery. *Drug discovery today*, 2003, vol. 8, no 7, p. 316-323.



Chapitre I :
Etude Bibliographique

I-1.Introduction :

La coumarine est un métabolite secondaire largement présent naturellement dans plusieurs familles des plantes et huiles essentielles, qui a été utilisé comme ingrédient des parfums en cosmétiques, bien que leur présence ait également été détectée dans des microorganismes et des sources animales [1]. Les coumarines constituent une classe importante de molécules biologiquement actives, existent sous différentes structures [2].

I-2. Historique :

En 1936, Von Werder a qualifié les coumarines comme d'agents thérapeutiques. En 1958, Bose a résumé la plupart des propriétés biologiques des coumarines naturelles. En 1964, Soine a publié une révision sur les effets biologiques et pharmacologiques des coumarines connus à ce jour, avec un accent particulier sur l'activité associée aux produits naturels. Ensuite, en 1972, Scheel a publié une revue sur l'action biologique des coumarines. Depuis les années 1980, il y a eu un certain nombre d'excellentes revues sur les coumarines, principalement en ce qui concerne l'occurrence et les activités biologiques qui ont été publiées par Murray et al [2]. La présente étude vise à donner un aperçu de la recherche sur les coumarines simples et leurs analogues, et à décrire les progrès réalisés dans ce domaine au cours des dernières années, isolément. Ou en synthèse, et les propriétés biologiques les plus pertinentes associées à ces systèmes [2].

I-3.Définition :

Le nom "Coumarine" vient de "Coumarou", nom vernaculaire de la fève tonka (*Dipteryx odorata* Wild). Les coumarines sont des composés hétérocycliques oxygénés naturels présents dans la plupart des plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et la lavande (Figure I.01). On la trouve aussi dans le miel, le thé vert etc. Ces composés peuvent être synthétisés chimiquement. Les coumarines naturelles représentent l'un des plus grands composés phytochimiques présents dans des nombreuses espèces végétales. Les coumarines synthétiques ont quant à elles fait l'objet d'une modification chimique du squelette de la coumarine afin de synthétiser de nouveaux analogues avec une activité thérapeutique améliorée et une toxicité réduite. Les coumarines qu'elles soient naturelles ou synthétiques possèdent diverses activités biologiques [3].

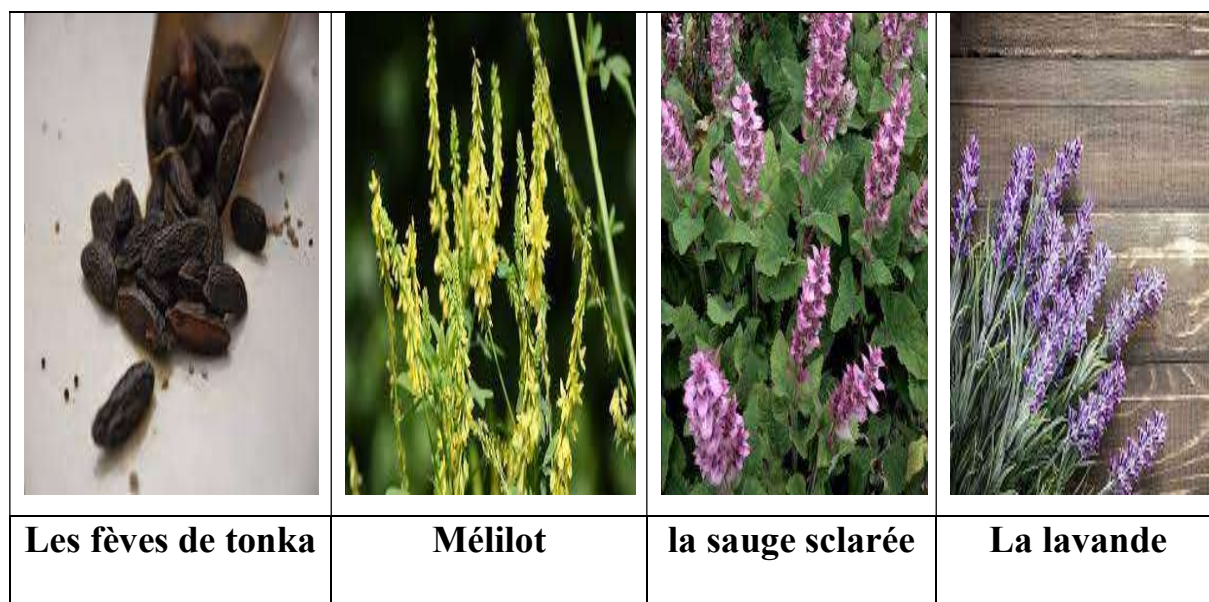


Figure I. 01: Plantes contenant des coumarines.

I-3-1. Structure chimique et nomenclature :

Structure chimique : La coumarine est un composé chimique hétérocyclique, produit par la combinaison d'un noyau benzène avec une pyrane, présentant une fonction cétone en position α par rapport à l'oxygène (Figure .1) [1].

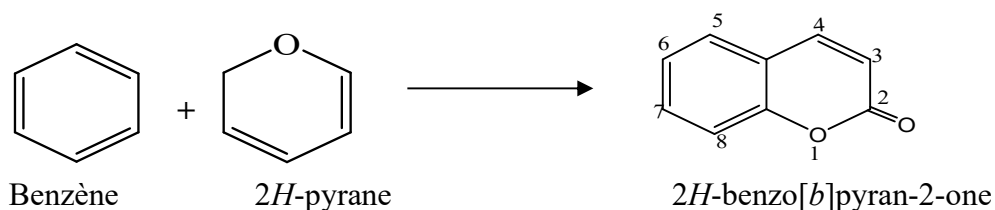


Figure I. 02: Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine

Formule brute: $C_9H_6O_2$

Noms chimiques : Nom IUPAC: 2H-chromen-2-one ou 2H-1-benzopyran-2-one [4]

Autres: 1,2-benzopyrone (α -benzopyrone)

Les benzopyrones peuvent être classées dans les benzo α -pyrones auxquelles appartiennent les coumarines et les benzo γ -pyrones dont les flavonoïdes sont les membres principaux (Figure I .03) [5].

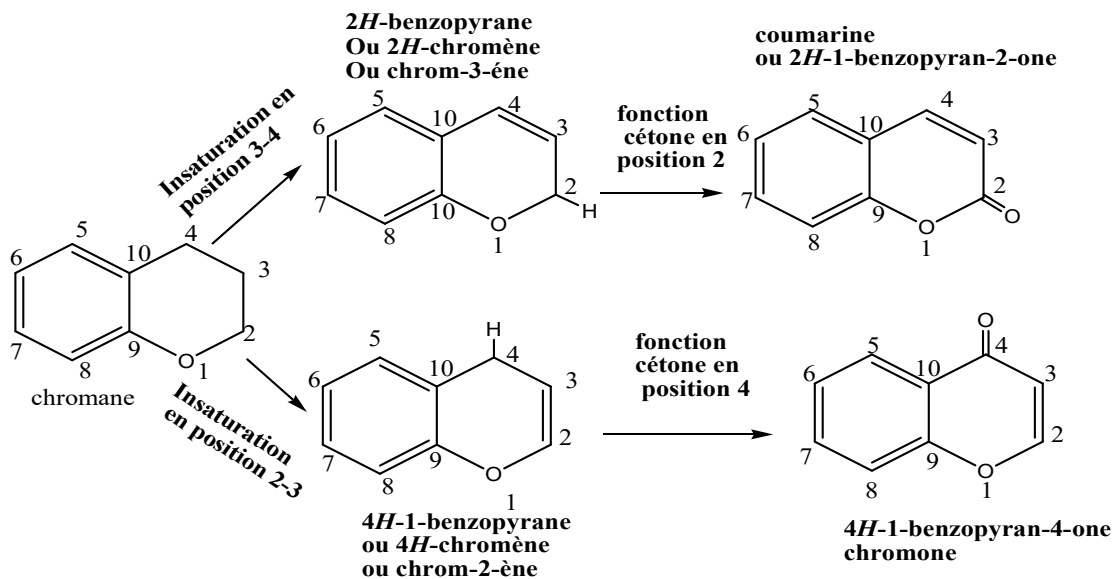


Figure I .03 : Parenté chimique de la coumarine et de son isomère structural.

I-4. Les différentes méthodes de synthèses des coumarines :

Vu l'importance biologique de dérivés de la coumarine et leur fort potentiel chimique, plusieurs voies de synthèses ont été décrites dans la littérature.

La figure I .04 résume les principales voies de synthèse des coumarines [6-9] :

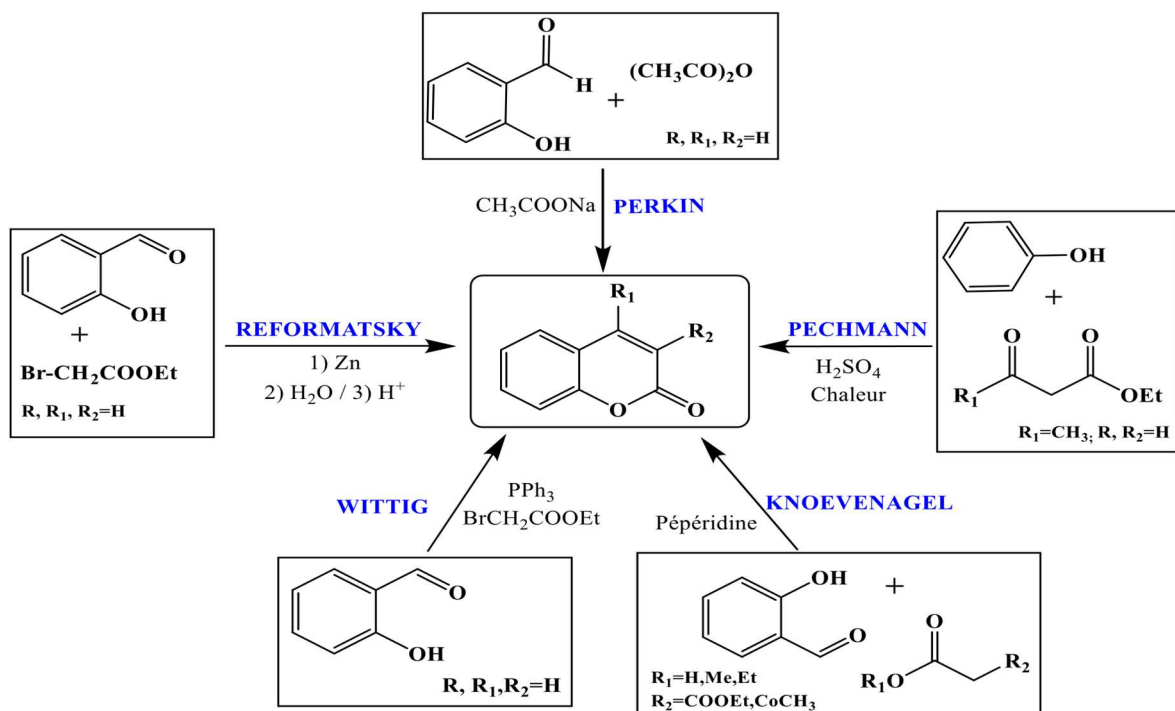


Figure I .04: Les différentes réactions permettant l'obtention de coumarines.

I-5. Classification des coumarines :

Il existe deux classes de coumarines : simples et complexes [10].

I-5-1. Coumarines simples :

Les coumarines simples et leurs analogues forment une grande classe de composés qui ont attiré l'attention des chercheurs par leur intérêt depuis longtemps en raison de leurs activités biologiques [11]. Les coumarines les plus répandues sont celles substituées par un ou plusieurs groupes hydroxyle (et/ou méthoxyle), notamment en position 6, 7 et 8 (figure I .05). Parmi ces coumarines, celles portant l'hydroxyle en position 7, telle que l'ombelliférone. Les divers groupes hydroxyles en position 6, 7 et 8 peuvent être méthylés pour former la famille des "génines" ou glycosylés appelés "hétérosides" (Tableau I .01 et I .02) [1].

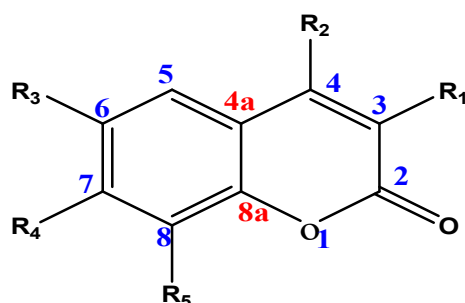


Figure I. 05 : La structure générale des coumarines.

La structure de certaines coumarines simples est illustrée dans les tableaux ci-dessous.

-Les coumarines substituent en C6, C7, C8 par des groupements hydroxylés :

Tableau I .01 : Structure chimique des coumarines simples hydroxylés en C6, C7 ou C8.

Composées	R3	R4	R5
Ombéliférone	H	OH	H
Daphnetine	H	H	OH
Esculitétine	OH	H	OH
Esculétol	OH	OH	H

-Être méthylés : pour former la famille des ‘‘génines’’

Tableau I .02: Coumarines simples avec hydroxyle méthylé.

Composée	R3	R4	R5
Scopolétole	OCH ₃	OH	H
Herniarine	H	OCH ₃	H
Fraxétole	OCH ₃	OH	OH

-Être glycosylés :

Tableau I.03: Coumarines simples à structure hétérosidique.

Composées	Synonyme	R3	R4	R5
Skimmine	7-O-glucosylombéliciférone	H	OGluc	H
Esculoside	6-O-glucosylesculétole	OGluc	OH	H
Cichoriine	7-O-glucosylesculétole	OH	OGluc	H
Scopoline	7-O-glucosyl-6-méthoxycoumarine	OCH ₃	OGluc	H

I-5-2. Les coumarines complexes :

I-5-2-1. Furanocoumarines: résultent de la fusion d'un cycle furane en position 6 et 7 (furocoumarines linéaires) ou en position 7 et 8 (furocoumarines ; angulaires) sur un noyau coumarine simple [12].

I-5-2-1-1. furocoumarines linéaires :

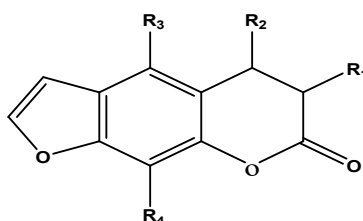
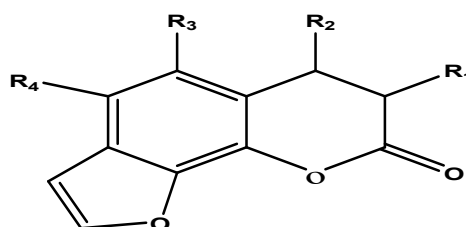


Figure I. 06: Structure du Furanocoumarines de la série linéaire

Tableau I.04 : structures de quelques furanocoumarines linéaire.

Nom du composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Psoralène	H	H	H	H
Bargaptène (5méthoxypsoralène)	H	H	OCH ₃	H
Xanthotoxine (méthoxsalène)	H	H	H	OCH ₃
Impératorine	H	H	OCH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H
Isopimpinelline	H	H	OCH ₃	OCH ₃

I-5-2-1-2.furocoumarines angulaires :**Figure I. 07** : Structure de Furanocoumarine de la série angulaire**Tableau I.05** : structures de quelques furanocoumarines angulaires

Nom du composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Angélisine (isopsoralène)	H	H	H	H
Pimpinelline	H	H	OCH ₃	OCH ₃
Sphondine	H	H	OCH ₃	H

I-5-2-2. Les pyranocoumarines (benzodipyran-2-ones): résultent de la fusion d'un cycle pyrane sur un noyau coumarine simple, formant alors aussi des pyranocoumarines linéaires et angulaires [1].

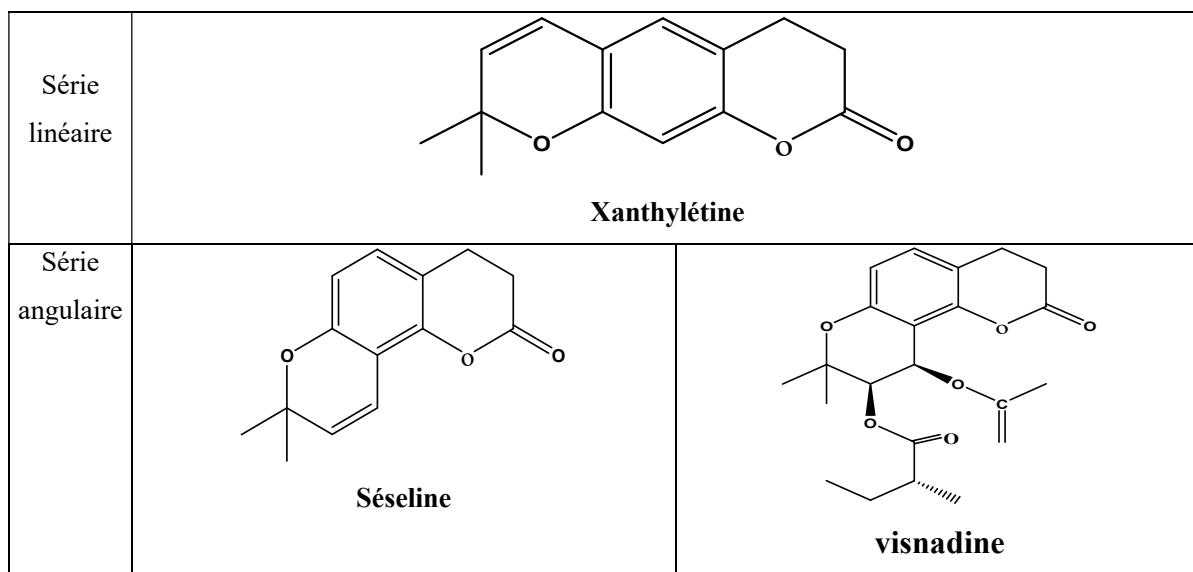


Figure I.08: structures de quelques pyranocoumarines .

I-5-2-3.Polycoumarines :

Ce sont des composés formés par la liaison de deux (dicoumarines) ou trois (tricoumarines) unités coumariniques. On les obtient par extraction dans les plantes ou par synthèse. Le 4-dicoumarol, par exemple (figure I.09) est extrait du mélilot .Ce composé est connu pour ses propriétés anti-vitamines K. Il a aussi servi de modèle à certaines molécules synthétisées à activité anti-vitaminiques K et à propriétés anticoagulantes comme l'acénocoumarol [8].

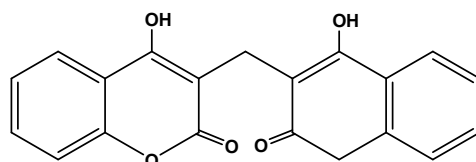


Figure I.09: structures de la 4-dicoumarol.

I-5-2-4.Coumarines substituées au pyrone:

coumarines substituées dans la pyrone comprennent la 4-hydroxycoumarine (Substitution sur le pyrone, souvent à des positions 3-C ou 4-C) [1].

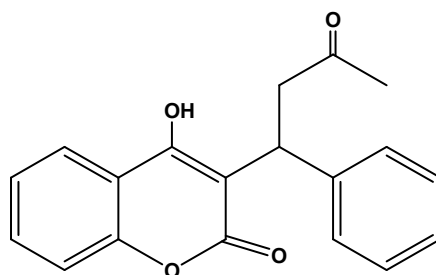


Figure I.10: La warfarine.

I-5-2-5. Les phénylcoumarines :

Résultent de la fusion d'un cycle phényl sur un noyau coumarine simple et sont issues du métabolisme de l'isoflavone, contrairement aux autres coumarines qui dérivent toutes de la même voie de biosynthèse. La grande diversité des coumarines résulte dans l'ajout de groupements chimiques à ces quatre structures de base, telles que des hydroxylations, des méthoxylations, des prénylations, des géranylations ou encore des époxydations (fusion d'un cycle phényl sur un noyau coumarine simple)[13].

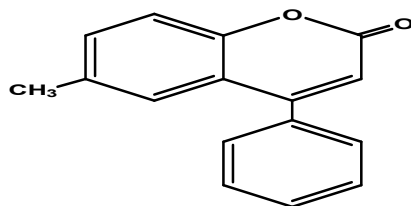


Figure I.11 : 4-Phénylcoumarine

I-6. Quelques propriétés physico-chimiques des coumarines :

I-6-1. Caractères organoleptiques : en général, les coumarines se présentent soit sous forme de poudre, soit sous forme de solides cristallisés blancs ou jaunâtres ; elles ont une saveur amère.

I-6-2. Point de fusion / point d'ébullition : Les coumarines sont caractérisées par un point de fusion élevé. Le point de fusion de la coumarine se situe vers 68-70°C et son point d'ébullition est de 303°C

I-6-3. Solubilité : la coumarine est très soluble dans l'éthanol, le chloroforme et les huiles alors qu'elle est soluble en petite quantité dans l'eau bouillante et encore moins soluble dans l'eau à 20°C.

I-6-4. Fluorescence : les coumarines hydroxylés possèdent une forte fluorescence bleue en lumière ultraviolette. Leur spectre UV est également caractéristique et sert à leur identification.

I-6-5. Propriété chimique : les propriétés chimiques sont principalement dues à la fonction lactone insaturée, notamment à l'ouverture de l'anneau lactonique en milieu alcalin.

I-6-6. Stabilité thermique : Les furocoumarines sont des molécules relativement stables à très haute température. Cette stabilité diminue lorsqu'elles sont exposées à un rayonnement UV. Les différentes propriétés physico-chimiques sont modulées par l'introduction de substituants portés par le noyau coumarine des furocoumarines ; ces possibilités de substitution peuvent être mises en évidence par différentes techniques d'analyses (CCM, CPG, HPLC) [8].

I-7. Propriétés biologiques des coumarines :

Les coumarines possèdent plusieurs propriétés très intéressantes pour l'homme et sont parfois valorisées par les industries pharmaceutiques. L'activité de ces molécules dépend de la structure et de la nature des substituants [14]. La majorité des coumarines et leurs dérivés ont été soumis à de larges investigations afin d'évaluer leurs effets sur la santé humaine ; ce qui a permis de déterminer plusieurs propriétés pharmacologiques de ces composés, qu'ils soient naturels ou de synthèse. On peut citer entre autres : les activités antibiotique, anticoagulante, anti-inflammatoire, analgésique, antitumorale, anti-VIH, photo-sensibilisante et même vasodilatatrice [15].

I-7-1. Activités antibiotiques :

La Novobiocine, le Clorobiocine et le Novenammine sont des antibiotiques à base de coumarine (Figure I.12). Ils présentent un large spectre d'activités contre les bactéries, et résistent aux souches de types staphylocoque [15].

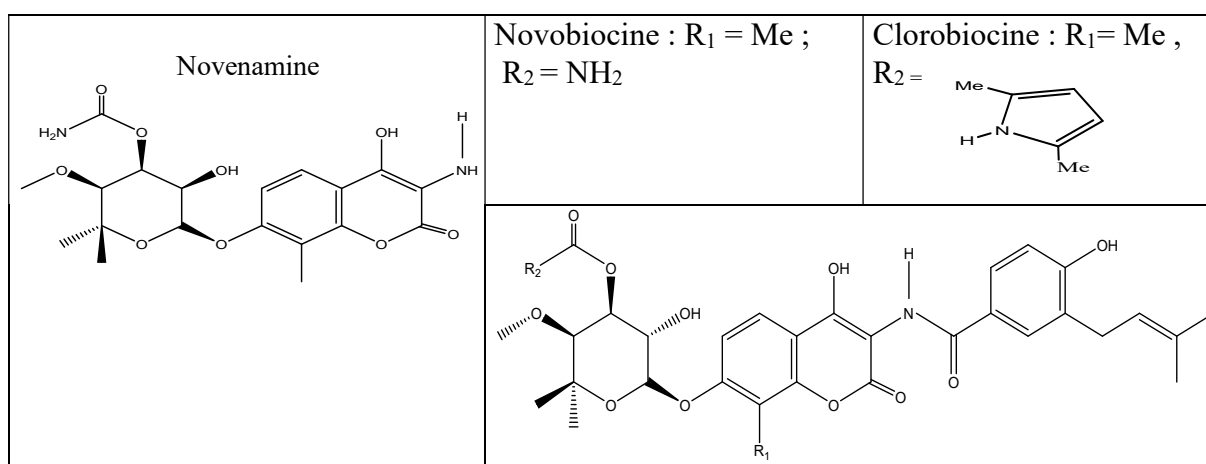


Figure I.12 : structure de quelques coumarines à activité antibiotique.

I-7-2. Activités anticoagulants :

Des dérivés synthétiques de la 4-hydroxycoumarine sont utilisés en thérapie comme agents anticoagulants oraux ; trois produits sont commercialisés actuellement, à savoir la warfarine (Marevan), l'acénocoumarol (Sintrom) et la phenprocoumone (Marcoumar) (Figure I.13). Ces molécules présentent une structure semblable à celle de la vitamine K. Ils agissent en tant qu'inhibiteurs de la vitamine K époxyde réductase au sein de la cascade de coagulation. Ces médicaments sont donc utilisés dans le but de prévenir la formation de caillots sanguins ou d'empêcher leur développement [16].

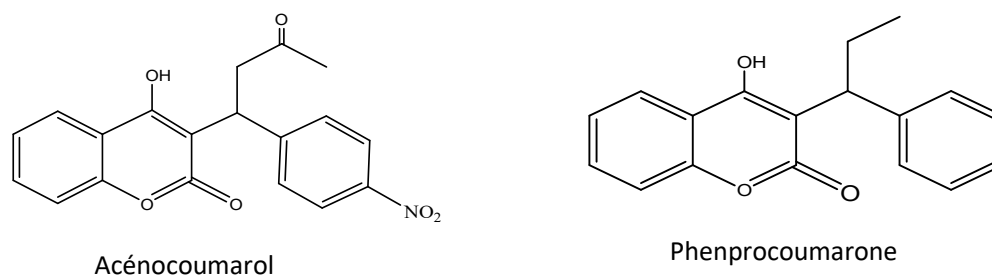


Figure I.13 : coumarines à activités anticoagulantes.

I-7-3. Activité anti-inflammatoire et antalgique :

Certaines coumarines présentent aussi des propriétés anti-inflammatoires comme c'est le cas de celles présentes dans des extraits de *Murrayaalata*, dont l'effet est comparable à celui de l'indométacine, un anti-inflammatoire couramment utilisé [17]. Ces coumarines agissent en inhibant la production de monoxyde d'azote, une molécule signal impliquée dans les processus inflammatoires. Des recherches faites par S. Han et ces collaborateurs ont montré que certains analogues des coumarines telles que le Cloricromène (Figure I.14) possèdent une activité anti-inflammatoire et analgésique [14].

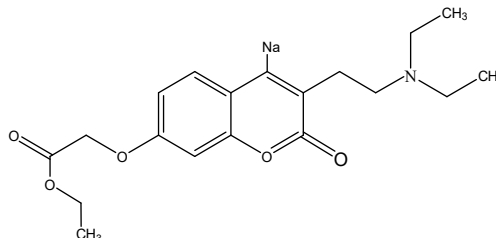


Figure I.14 : structure du Cloricromène.

I-7-4. Activité antidiabétique :

Ramesh et Pugalendi ont montré que l'umbelliférone (7-hydroxycoumarine) est une molécule hypoglycémiant qui permet de revenir à des taux normaux de glucose dans le sang (certainement via une augmentation du taux d'insuline sanguine) chez des rats rendus diabétiques. Dans cette même étude, il a été mis en évidence que l'umbelliférone possède également un pouvoir antioxydant chez ces rats [13].

I-7-5. Activité anti-tumorale :

De nombreux dérivés coumariniques naturels, hémi-synthétiques ou synthétiques se sont avérés comme agents anticancéreux potentiels. Ils ont été classés parmi les molécules potentiellement

cytotoxiques. Leur cytotoxicité dépend de la cellule ciblée [18]. On peut citer quelques exemples :

- L'esculétine (6,7-dihydroxycoumarine) empêche la prolifération des cellules leucémiques HL-60 par induction d'apoptose [19]
- Des dérivés nitrés de l'ombelliférone ont fait l'objet de travaux approfondis concernant leur potentiel cytotoxique envers des cellules de carcinome rénal et de mélanome [20].

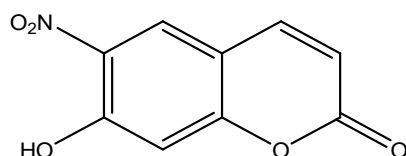


Figure I.15: structure 6-nitroombelliférone.

Des coumarin-3-(N-aryl)-carboxamides (Figure I.16) inhibent la prolifération de différentes lignées cancéreuses en agissant sur des kinases de la signalisation intracellulaire en aval des récepteurs aux facteurs de croissance [20].

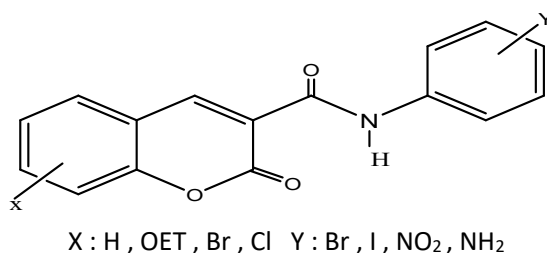


Figure I.16 : structure des dérivés de 3-(N-aryl)-carboxamide coumarine.

I-7-6. Activités antivirals :

En 2005, des chercheurs espagnols ont évalué l'activité anti-VIH de composés dérivés de la 4-phénylcoumarine et isolés de l'espèce *Marilapluricostata* (isomésoul et mésoul). Les résultats obtenus prouvent que l'effet antiviral des dérivés de la 4-phénylcoumarine peut être lié à l'inhibition de NF-kB d'une protéine régulatrice et suggèrent que ces composés peuvent être utiles dans le traitement de l'infection par le VIH. Parallèlement, diverses études anti-VIH ont été menées sur le type de squelette de la coumarine. Ainsi plusieurs dérivés de cette dernière sont dotés d'une activité biologique. On citera la séseline, le (\pm) calanolide A (Figure I.17) [21].

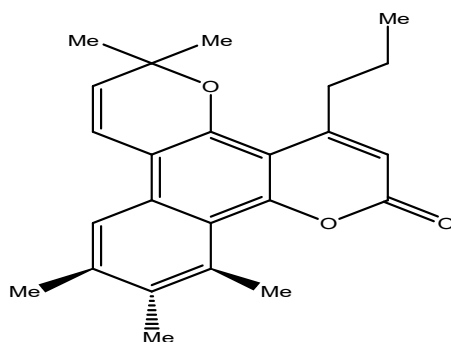


Figure I.17 : structure de (+/-)-calanolide A.

I-7-7. Activité Antioxydant :

Plusieurs coumarines ont montré des profils biochimiques bénéfiques par rapport aux processus physiopathologiques dépendants des espèces réactives de l'oxygène. Des analyses QSAR classiques et tridimensionnelles (3-D) de capteurs de radicaux, structurellement basés sur la coumarine, ont également été réalisées [22]. La prévention des dommages photodynamiques apportés par certaines hydroxycoumarines a été évaluée et comparée à celle de l'acide p-aminobenzoïque (PABA) comme écran solaire modèle. L'activité pourrait être liée à leur action antioxydante qui pourrait minimiser le photovieillessement cutané [23].

I-7-8. Activité anticancéreuse :

La plupart des stratégies anticancéreuses ont pour but de cibler les cellules cancéreuses en interrompant le processus de division cellulaire. Les médicaments utilisés sont soit des agents intercalant de l'ADN (l'adriamycine), des agents de réticulation de l'ADN (le cis-platine), des inhibiteurs de la topoisomérase (les camptothécines), des agents perturbateurs du cytosquelette (la vinblastine) ou des antimétabolites (mercaptopurine). Tous ces médicaments ont en commun un effet secondaire assez grave, qui est la cytotoxicité, présentant ainsi, des effets secondaires sur la prolifération normale. Les coumarines peuvent être utilisées non seulement pour traiter le cancer, mais aussi pour traiter les effets secondaires causés par la radiothérapie. Actuellement, la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie toutes combinées, offrent les meilleurs résultats dans le traitement anti-cancer [11].

I-7-9. Autres activités biologiques :

Des molécules analogues de la coumarine sont dotées d'activité pharmacologique. Ainsi le Prandiol et le Wedelolactone sont des antidotes, utilisés contre les morsures des serpents. L'ensaculine, quant à elle, est surtout utilisée dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer [8].

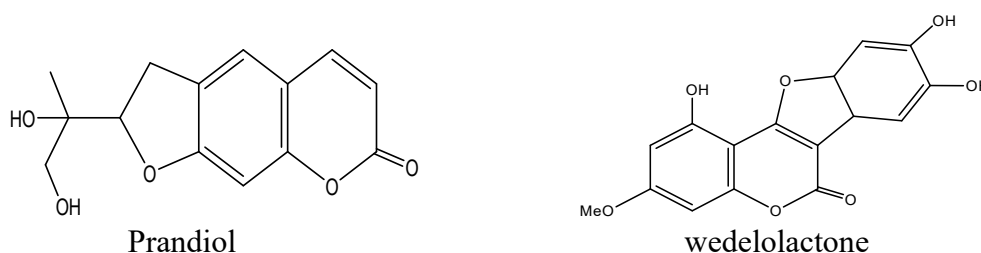


Figure I.18 : structures du prandiol, du wedelolactone et de l'ensaculine.

I-7-10. Autres applications des coumarines :

En plus de leurs activités, les coumarines sont utilisées comme sondes fluorescentes utilisées dans l'imagerie médical, dans :

- La localisation subcellulaire des lipides et des protéines (in vivo).
- L'étude dynamique du trafic intracellulaire.
- L'étude des interactions moléculaires.
- L'étude du repliement d'une protéine.
- L'étude du séquençage de l'ADN [24].

Les coumarines entrent souvent dans la composition de colorants où elles servent d'agents illuminant la couleur. De plus, elles sont utilisées dans les détergents, le papier et le textile pour masquer la teinte jaunâtre des matériaux. Plus récemment, les coumarines ont été incorporées dans la fabrication de laser et de matériaux photochromiques [25].

I-8. 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 [26, 27, 28]. 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 hyperpigmentation. 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 [29].

Références

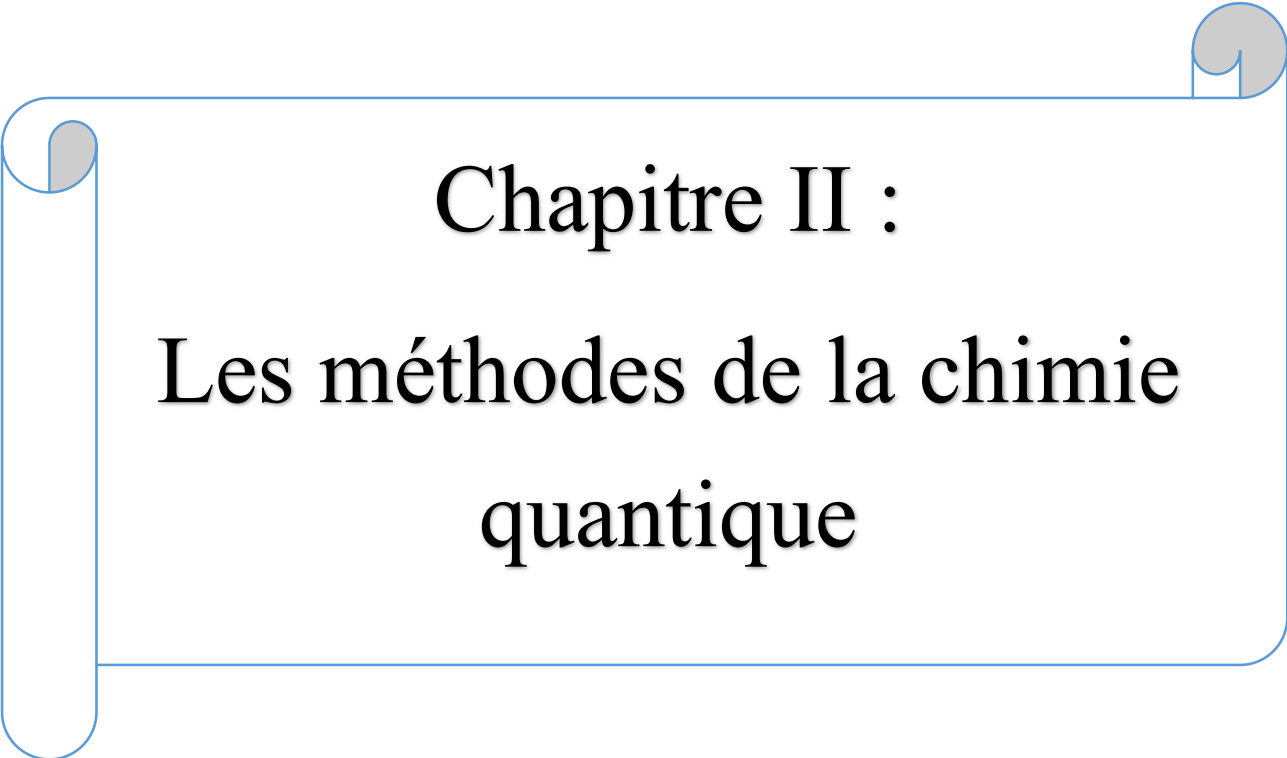
- [1] LACY, Aoife et O'KENNEDY, Richard. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. *Current pharmaceutical design*, 2004, vol. 10, no 30, p. 3797-3811.
- [2] BORGES, Fernanda, ROLEIRA, F., MILHAZES, N., Et Al. Simple Coumarins And Analogues In Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis And Biological Activity. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 12, No 8, P. 887-916.
- [3] MUSA, Musiliyu A., BADISA, Veera LD, LATINWO, Lekan M., Et Al. 7, 8-Dihydroxy-3-Arylcoumarin Induces Cell Death Through S-Phase Arrest In MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *Anticancer Research*, 2018, Vol. 38, No 11, P. 6091-6098.
- [4] ROHINI, K. S. P. S. Et SRIKUMAR, P. S. Therapeutic Role Of Coumarins And Coumarin-Related Compounds. *J Thermodyn Catal*, 2014, Vol. 5, No 2, P. 1-3.
- [5] NARALE, V. S. Synthesis Of Coumarin And Their Derivatives With Their Applications By Different Methods. *World J Pharm Res*, 2018, Vol. 8, P. 336-342. [8] BAHEKAR, Sushilkumar S. Et SHINDE, Devanand B. Samarium (III) Catalyzed One-Pot Construction Of Coumarins. *Tetrahedron Letters*, 2004, Vol. 45, No 43, P. 7999-8001.
- [6] TUNTITEERAWIT, Peeradon, SINGTO, Tichakorn, TADEE, Anupon, Et Al. Modulation Of Edible Plants On Hepatocellular Carcinoma Induced By Aflatoxin B 1. In : *Phytochemicals In Human Health*. Intechopen, 2019..
- [7] Halit .SABRINA. Conception, Synthèse Et Evaluation Biologique De Composés Hétérocycliques Azotés Et Oxygénés . 2022. Thèse De Doctorat Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
- [8] BAKOUAN, Youssoufou. Synthèse Et Etude Des Propriétés Physico-Chimiques Des 3-Acyl-4-Hydroxy-Coumarines. 2022. Thèse De Doctorat. Centre National De La Recherche Scientifique.
- [9] DRIDI , Feryel. Synthèse Et Caractérisation Des Dérivés Quinoniques: Application Du Tannage Et Test Biologiques. 2015. Thèse De Doctorat. Boumerdès.
- [10] BENAZZOUZ-TOUAMI, Amina. Synthèse De Nouvelles Séries Hétérocycliques D'intérêts Thérapeutiques, Valorisation En UV-Visible Et Fluorescence. 2016. Thèse De Doctorat. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
- [11] OUNISSI, Ali. Calcul Par Modélisation Moléculaire Des Propriétés Physico-Chimiques De Certaines Molécules D'intérêt Thérapeutique. 2022. Thèse De Doctorat. Université Ferhat Abbas Setif-1

Références

- [12] AUDRAY DUGRAND, Judek .Contribution A L'étude Phytochimique Et Moléculaire De La Synthèse Des Coumarines Et Furocoumarines Chez Diverses Variétés D'agrumes Du Genre Citrus .2015. Thèse De Doctorat.
- [13] OULD LAMARA .Kamilia Epouse HECHICHE .Synthèse Et Evaluation Biologique De Séries De Composés Hétérocycliques.2022 Thèse Doctorat Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
- [14] FYLAKTAKIDOU, Konstantina C., HADJIPAVLOU-LITINA, Dimitra J., LITINAS, Konstantinos E., Et Al. Natural And Synthetic Coumarin Derivatives With Anti-Inflammatory/Antioxidant Activities. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, Vol. 10, No 30, P. 3813-3833.
- [15] REZINE, Fethi Et FEDAOUCHE, Mohammed Selem. Coumarines A Intérêt Thérapeutique: Synthèse Et Contrôle Analytique. 2017. Thèse De Doctorat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen .
- [16] CRAVOTTO, Giancarlo, NANO, Gian Mario, PALMISANO, Giovanni, Et Al. An Asymmetric Approach To Coumarin Anticoagulants Via Hetero-Diels–Alder Cycloaddition. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, Vol. 12, No 5, P. 707-709.
- [17] DUTTA, Lakshmi Narayan, BHATTACHARYYA, Manju, Et SARKAR, Asoke Kumar. A Study Of The Reformatsky Reaction On Formylcoumarins. *Canadian Journal Of Chemistry*, 1995, Vol. 73, No 9, P. 1556-1562.
- [18] KOSTOVA, Irena. Synthetic And Natural Coumarins As Cytotoxic Agents. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 2005, Vol. 5, No 1, P. 29-46.
- [19] WANG, Chau-Jong, HSIEH, Yu-Jin, CHU, Chia-Yih, Et Al. Inhibition Of Cell Cycle Progression In Human Leukemia HL-60 Cells By Esculetin. *Cancer Letters*, 2002, Vol. 183, No 2, P. 163-168.
- [20] FINN, Gregory J., CREAVER, Bernadette S., Et EGAN, Denise A. Activation Of Mitogen Activated Protein Kinase Pathways And Melanogenesis By Novel Nitro-Derivatives Of 7-Hydroxycoumarin In Human Malignant Melanoma Cells. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 2005, Vol. 26, No 1, P. 16-25.
- [21] BEDOYA, Luis M., BELTRÁN, Manuela, SANCHO, Rocío, Et Al. 4-Phenylcoumarins As HIV Transcription Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, Vol. 15, No 20, P. 4447-4450.
- [22] DETSI, Anastasia, KONTOGIORGIS, Christos, Et HADJIPAVLOU-LITINA, Dimitra. Coumarin Derivatives: An Updated Patent Review (2015-2016). *Expert Opinion On Therapeutic Patents*, 2017, Vol. 27, No 11, P. 1201-1226.

Références

- [23] ASIF, Mohammad. Pharmacological Activities And Phytochemistry Of Various Plant Containing Coumarin Derivatives. *Current Science Perspectives*, 2015, Vol. 1, No 3, P. 77-90.
- [24] GARCÍA-BELTRÁN, Olimpo, YAÑEZ, Osvaldo, CABALLERO, Julio, Et Al. Synthesis Of Coumarin Derivatives As Fluorescent Probes For Membrane And Cell Dynamics Studies. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 76, P. 79-86.
- [25] HOULE, Marie-Hélène. Synthèse D'un Composé Fluorogénique Permettant L'étude De L'apposition Protéique. 2003.
- [26] SCHORDERET, M. Pharmacologie Des Concepts Fondamentaux Aux Applications Theurapeutiques. 1992. Editions Slatkine Genève, Edition Frison-Roche Paris.[Google Scholar], P. 33-34.
- [27] REPČÁK, Miroslav, IMRICH, Ján, Et FRANEKOVÁ, Mária. Umbelliferone, A Stress Metabolite Of Chamomilla Recutita (L.) Rauschert. *Journal Of Plant Physiology*, 2001, Vol. 158, No 8, P. 1085-1087.
- [28] KHAN, Imtyaz A., KULKARNI, Manohar V., GOPAL, M., Et Al. Synthesis And Biological Evaluation Of Novel Angularly Fused Polycyclic Coumarins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, Vol. 15, No 15, P. 3584-3587.
- [29] BRUNETON, J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales, 3ème Ed. Lavoisier, Paris, 1999, Vol. 1120.

A decorative frame resembling a scroll, with a light blue border and rounded corners. The top and bottom edges are slightly curved, and there are small grey circular accents at the corners, suggesting the scroll is unrolled.

Chapitre II :

Les méthodes de la chimie quantique

II-1.Introduction :

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

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

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

II-2.Equations et principes fondateurs :

II-2-1.Equation de Schrödinger :

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

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

\hat{H} est l'opérateur Hamiltonien

E est l'énergie totale de la molécule

Ψ est la fonction d'onde

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

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

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

Soit en unité atomique :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II-3. Méthodes semi-empiriques :

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

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

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

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

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

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

II-4. Méthode ab-initio :

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

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

La méthode de Hartree-Fock[8] est une méthode plus élaborée, donc plus complexe pour résoudre les équations qui en découlent, par rapport à la méthode de Hückel ou les méthodes

semi-empiriques. On sait que le déterminant de Slater représente correctement la fonction d'onde d'un système composé de N électrons, dans l'approximation orbitalaire où les spin-orbitales sont mono-électroniques :

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

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

L'énergie totale s'écrit :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

et qui définissent un ensemble de fonctions parmi lesquelles se trouvent des spin-orbitales

permettant de construire un déterminant de Slater qui approche le mieux la fonction d'onde multiélectronique du système étudié. Dans le cas d'un système multiélectronique à couche fermées, c'est-à-dire comportant des orbitales occupées par 2 électrons, les équations de Hartree-Fock peuvent alors se simplifier en équation de Roothaan [8] :

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

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

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

Ces équations de Roothaan peuvent se simplifier sous forme matricielle :

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

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

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

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

Il existe deux types de méthodes de corrélation électronique :

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

- Les méthodes de perturbation telles que la méthode de Møller Plesset (MBPT) et la méthode de clusters couplés (CC).

II-5. Déterminant de Slater [9] :

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

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

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

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

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

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

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

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

Orbitales de type Slater (STO) [12] :

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

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

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

Orbitales de type gaussiennes (GTO) [13] :

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

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

Bases STO-NG ($N=1, 3, 6$) [14] :

Ces bases d'orbitales ont été très populaires dans les années 80. Un problème de ces bases est que l'exposant ζ des gaussiennes est fixé quelle que soit la valeur de n . Pour régler ce problème, il faut permettre d'ajuster la forme des orbitales atomiques. Pour cela, l'orbitale atomique est

sous forme d'une somme de deux fonctions STO qui diffèrent l'une de l'autre par leur exposant ζ . Les bases générées de cette façon sont notées double-zeta. En général, on représente seulement les orbitales de valence de cette manière, alors que les orbitales de cœur conservent une représentation à une seule fonction STO. On parle alors de base split-valence.

Notation employée : N –MPG :

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

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

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

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

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

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

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

Kohn en 1964 [17], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. Les deux théorèmes montrent l'existence d'une fonctionnelle de la densité qui permet de calculer l'énergie de l'état fondamental d'un système.

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

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

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

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

Avec : $F_{HK}[\rho_{fond}] + T[\rho] + V[\rho] \quad (17)$

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

$T[\rho]$: L'énergie cinétique

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

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

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

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

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions aux limites, et à un potentiel $V_{ext}(r)$ est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de

L'état fondamental. En résumé : toutes les propriétés d'un système défini par un potentiel externe V_{ext} peuvent être déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental. L'énergie du système $E(\rho)$ atteint sa valeur minimale si et seulement si la densité électronique est celle de l'état fondamental. Comme décrit plus haut, la théorie DFT est au stade des équations de Kohn-Sham, une théorie parfaitement exacte (mise à part l'approximation de Born-Oppenheimer et les approches numériques discutées précédemment) dans la mesure où la densité électronique qui minimise l'énergie totale est exactement la densité du système de N électrons en interaction. Cependant, la DFT reste inapplicable car le potentiel d'échange-corrélation (contenant également la correction à l'énergie cinétique) reste inconnu. Il est donc nécessaire d'approximer le potentiel d'échange-corrélation.

II-6-2. Approximation utilisées en DFT :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La partie d'échange est en général la fonctionnelle de Becke (B), la partie de corrélation celle de Lee, Yang et Parr (LYP) ou celle de Perdew-Wang (PW) avec les variantes 86 et 91, d'où finalement les mots-clés BLYP, BPW86 et BPW91. Enfin, il s'est avéré que dans les méthodes LDA, il y avait du bon à prendre, que d'autre part, comme on l'a vu, la méthode HF peut traiter correctement l'énergie d'échange, d'où des méthodes hybrides, basées sur une combinaison empirique de ces énergies ; avec l'énergie GGA. La plus répandue est la méthode de « Becke à trois paramètres » (B3) qui conduit à la fonctionnelle B3LYP, utilisant la fonctionnelle LYP pour la partie GGA. Les paramètres ont été ajustés pour reproduire les valeurs des énergies. La partie GGA peut être également les fonctionnelles PW91 et PW86.

II-6-3. Les fonctionnelles d'échange:

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

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

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

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

a, b, c sont des constantes ajustées.

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

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

β est un paramètre qui est déterminé par fitting à partir de données atomiques.

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

II-6-4. Les fonctionnelles de corrélation :

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

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

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

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

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

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

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

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

où r_s est définie dans l'expression suivante :

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

t : gradient réduit définie dans :

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

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

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

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

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

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

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

avec: $\alpha = 0.09$, $\beta = \nu C_c(0)$, $\nu = (16/\pi)(3\pi^2)^{1/3}$, $C_c(0) = 0.00423$, $C_x = -0.00166$

Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières énergétique par rapport à l'approximation locale LDA. Les approximations LDA et GGA ont été développées essentiellement dans les années 1960-1980. Depuis, de nouvelles fonctionnelles ont été proposé, dans le but de dépasser les limites des approximations énoncées ci-dessus. Il y'a ensuite introduction des méthodes hybrides qui ont comme but de corriger les défauts des approximations LDA et GGA. Ce sont les fonctionnelles qui ont le plus de succès auprès des utilisateurs, les plus utilisées étant les fonctionnelles B3LYP et PBE.

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

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

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

λ appelé paramètre de couplage qui prend:

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

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

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

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

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

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

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

a, b, c sont les trois paramètres ajustés sur l'expérience. Cette fonctionnelle est très populaire, et qui donne des résultats très appréciables comparables à l'expérience.

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

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

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

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

L'énergie de corrélation PBE est donnée par:

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

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

$H(r_s, \xi, t)$ est la fonction qui prend en compte la contribution du gradient de l'énergie de corrélation. $r_s = (3/4\pi\rho(r))^{1/3}$ (46)

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

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

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

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

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

Références

- [1] Master de chimie 1^{ère} année initiation à la modélisation moléculaire octobre 2008.
- [2] Schrödinger, E. Ann. Phys. 1926, 79, 361.
- [3] Fabienne BESSAC Etude théorique de gros systèmes : analyse de liaison et modélisation le 17 décembre 2004.
- [4] PRICE, Stephen D. et ROITHOVÁ, Jana. Multiply charged ions in the gas phase. Physical Chemistry Chemical Physics, 2011, vol. 13, no 41, p. 18251-18252.
- [5] (a) STEWART, James JP. Semiempirical molecular orbital methods. Reviews in computational chemistry, 2007, vol. 1, p. 45-81.
(b) Lipkowitz Kenny B and Boyd Donald B, VCH : New York, 1990, Chapter 2, 45–81.
(c) Lipkowitz Kenny B. and Boyd Donald B. ed., VCH: New York, 1991; Chapter 8, 313–365.
- [6] Parr RJ, J ChemPhys, 1952, 20: 239.
- [7] Stewart James JP, J. Comput. Chem., 1989, 10: 209-220.
- [8] a – Clemens Carl Johannes. Roothaan, Rev, Mod. Phys., 23, 69, 1951.
b – Hall George, G, Proc. Roy. Soc, A105, 541, 1951.
- [9] a- Slater John, C, Phys. Rev., 34, 1293, 1929.
b- Slater John, C, Phys. Rev., 35, 210, 1930.
- [10] Rivail Jean-Louis., Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, inter-Editions/Editions du CNRS: Paris, 1989.
- [11] Hehre William J, Radom Leo, p.R. Schleyen, Pople John A, 'Ab initio MO theory' John Wiley and Sons, New York. p66, 1986.
- [12] Slater John C, Phys. Rev. 36, 57, 1930.
- [13] Boys, S. Francis. Proc. R. Soc. A100, 542, 1950.
- [14] a - Huzinaga Sigeru. Chem. Phys., 42, 1293, 1965.
b - O-OHATA, Kiyosi, TAKETA, Hiroshi, et HUZINAGA, Sigeru., J. Phys. Soc., Japan 21, 2306, 1966.
c - Huzinaga Sigeru and Sakai Yoshio, J. Chem. Phys., 50, 1371, 1969.
d- Huzinaga Sigeru and Arnaud Christian, J. Chem. Phys., 52, 2224, 1970.
- [15] a - CADE, Paul E, WAHL, Arnold C, J. Chem. Phys., 44, 1973, 1966.
b - AHLRICH, R., DRIESLER, F., LISCHKA, H and V. Staemmler, J. Chem. Phys., 62, 1235, 1975.
- [16] (a) PARR Robert G. and YANG Weitao. « Density Functional Theory », Oxford University Press, (1989).
(b) BARTOLOTTI, Libero J. et FLURCHICK, Ken. Comput. Chem., 7, (1996), 187.

Références

(c)Amant. St., Rev. Comput. Chem., 7, (1996), 217.(d) Ziegler Tom., Chem. Rev., 91, (1991), 651.

(e) BAERENDS, Evert Jan et GRITSENKO, Oleg V. Phys. Chem., 101, (1997), 5383.

[17] HOHENBERG Pierre. and KOHN Walter., Phys. Rev., 136, (1964), B846.

[18] BECKE Axel.D. Phys. Rev. A 38, 3098, 1988.

[19] PERDEW John P. Electronic Structure of Solids '91, P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991

[20] PERDEW John P. Phys. Rev. B 33,8822, 1986.

[21] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 37,785,1988.

[22] PERDEW John P and Ywang, Phys.Rev.B 45, 13244 1992.

[23] -BECKE, Axel.D. Phys. Rev. A 98,1372, 1993.

[24] a- PERDEW John P.; BURKE, Kieron.; Ernzerhof M. Phys. Rev. Lett. 77, 3865, 1996.

b- PERDEW John P.; BURKE, Kieron.;Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett. 78, 1396, 1997.

[25] BECKE, Axel.D. Phys. Rev. A 98, 5648,1993.

[26] STEPHENS Philip J., DEVLIN James F., CHABALOWSKI C ary F., Frisch, M..J.J.Phys, Chem.98;11623,1994.

A decorative border resembling a scroll, with a blue outline and grey circular accents at the corners, framing the chapter title.

CHAPITRE III :

Résultats Et Discussion

III-1.Introduction :

Les coumarines (2H-benzopyran-2-ones) forment une classe d'hétérocycles, elles sont reconnues comme catégorie exceptionnelle de composés possédants des activités biologiques précieuses. Ce sont une famille importante de produits naturels, dont plus de mille dérivés de coumarine ont été répertoriés, elles sont utiles pour leurs propriétés pharmaceutiques essentiellement antioxydantes [1].

Le travail présenté dans cette partie porte sur l'étude théorique d'une série de dérivés de coumarines présentant diverses propriétés biologique et pharmacologique, ce chapitre regroupe les résultats de la modélisation moléculaire des molécules étudiées, notamment les calculs de chimie quantique par la méthode semi-empirique et DFT. Nous porterons ensuite une attention à l'activité antioxydante de ces composés. Pour le calcul des propriétés pharmacologique et toxicité, nous avons utilisé les deux plateformes PreADMET, et SwissADMET [2].

III-2.Méthodes de calculs :

Les calculs effectués sur les systèmes étudiés ont été réalisés en utilisant le programme GAUSSIAN 09 au niveau semi-empirique et DFT. la méthode semi-empirique PM6 peu couteuse nous a permis d'obtenir des résultats qualitatifs et d'avoir une idée globale sur les étapes à suivre. Nous avons par la suite utilisé la méthode DFT qui est plus précise et largement utilisée en modélisation moléculaire. Nous avons commencé par une optimisation complète de géométrie suivie d'un calcul de fréquences en utilisant la méthode B3LYP /6-31G(d). Nous avons utilisé le logiciel Gaus View [3] pour la construction des fichiers de données et pour visualiser les résultats Obtenus.

III-3.Analyse des résultats de calcule théorique :

Nous nous proposons d'étudier une série de neuf composés possédants le même squelette de base (figure III.01) et différents par la nature du substituant. Pour la propriété antioxydante , pharmacocinétique et toxicologique nous avons pris comme molécule de référence la vitamine c ($C_6H_8O_6$) (figure III.02).

Nous donnons (tableau III.01) ci- dessous, des différents composés étudiés.

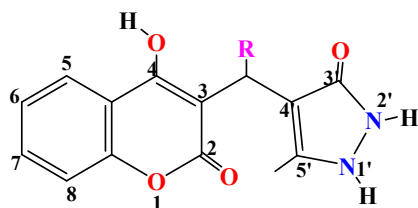


Figure III.01: squelette de base (benzylpyrazolylcoumarines).

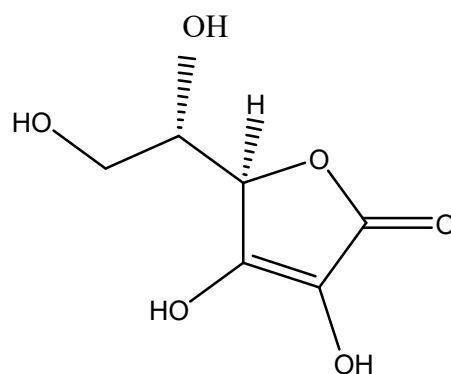


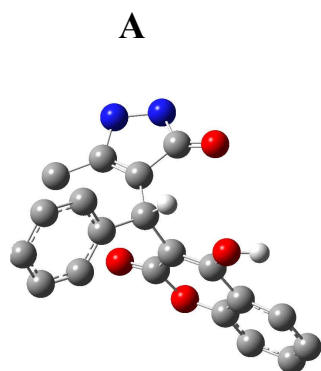
Figure III .02 : Structure de la vitamine c.

Tableau III .01: les différents composés étudiés.

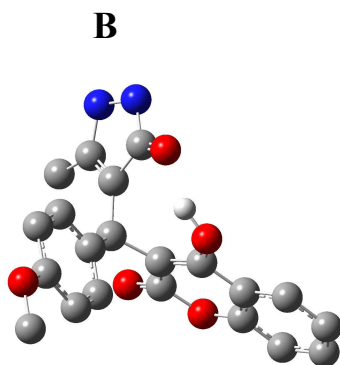
Composées	Nom chimique	Substituants
A	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	C ₆ H ₅ -
B	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(4-méthoxy-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	4-OCH ₃ C ₆ H ₄ -
C	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(4-chloro-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	4-ClC ₆ H ₄ -
D	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(4-nitro phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -
E	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(2-hydroxy-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	2-OHC ₆ H ₄ -
F	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(3-hydroxy-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	3-OHC ₆ H ₄ -
G	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(styrène-yl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	C ₈ H ₇ -
H	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(2,4-dichloro-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃ -
I	4-((4-hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chromèn-3-yl)(2,3-dichloro-phényl)méthyl)-5-méthyl-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -pyrazol-3one	2,6-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃ -

III-3-1. Structures optimisées des molécules étudiées :

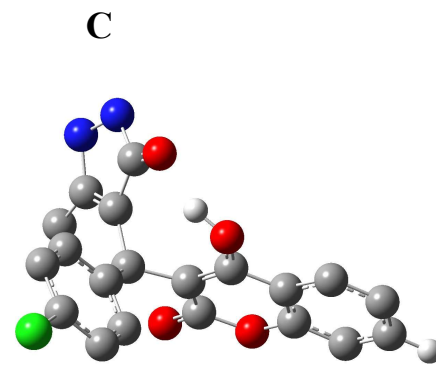
On a commencé par une optimisation de géométrie de chaque molécule et s'assurer que ces structures sont des minima en vérifiant les fréquences de vibration. Sur la figure III.03 sont représentées les structures géométriques optimisées des systèmes étudiés.



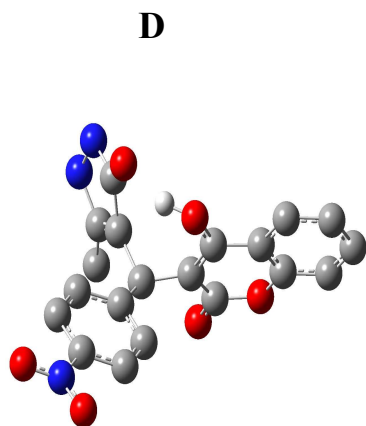
E = -1182.14457155 (u.a)



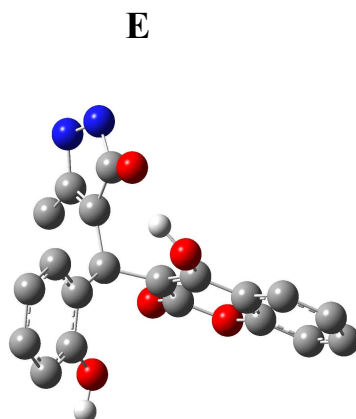
E = -1296.68866228 (u.a)



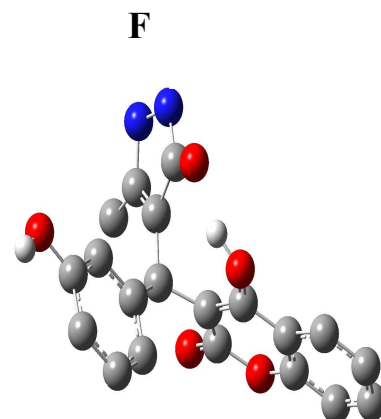
E = -1641.76273528 (u.a)



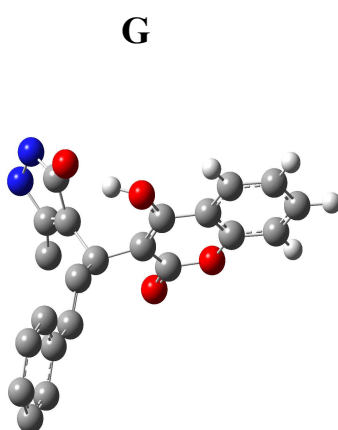
E = -1386.66920541 (u.a)



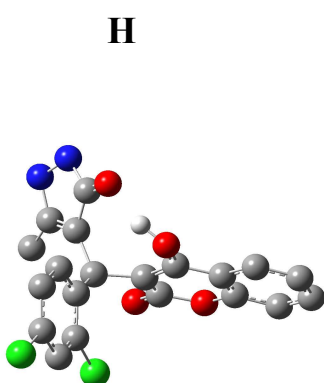
E = -1257.38097364 (u.a)



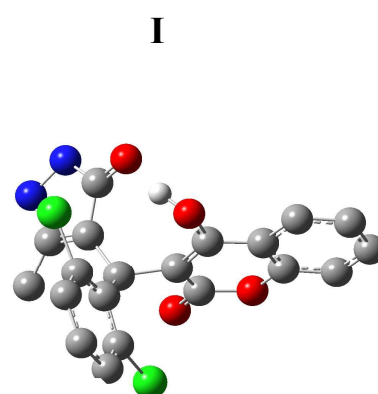
E = -1257.38257648 (u.a)



E = -1259.57007461 (u.a)



E = -2101.35364163 (u.a)



E = -2101.33666438 (u.a)

Figure III.03 : Structures géométriques optimisées des molécules étudiées par la méthode DFT//B3LYP/6-31G(d).

Nos résultats indiquent que dans le cas des molécules qui sont des isomères comme le cas de (E et F) , (H et I) la comparaison entre leur stabilité dépend de l'énergie de chaque isomère tel que plus l'énergie est faible plus le composé est stable alors le composé F et H sont plus stables par rapport à leur isomères donc la position ortho plus stable que méta .

III-3-2. Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO :

Nous avons deux orbitales moléculaires qui jouent un rôle particulier pour comprendre la réactivité d'une molécule:

HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) : traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette HOMO est élevée plus la molécule cédera facilement des électrons [4].

LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) : traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette LUMO est faible plus la molécule reçoit facilement des électrons [4].

Nous avons aussi considéré un autre paramètre, à savoir la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO (GAP_{L-H}), ce paramètre représente l'énergie nécessaire pour exciter les électrons d'une molécule, il est aussi important pour déterminer la réactivité et la stabilité d'une molécule. Quand le GAP est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand ce GAP est faible, un écoulement facile des électrons ce qui rend la molécule molle et plus réactive [5]. Les valeurs calculées des GAP pour la série des composés sont résumées dans le Tableau III.02.

Tableau III.02 : Les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, GAP, des molécules étudiées au moyenne de la base b3lyp/6-31G(d).

Composés	LUMO (ev)	HOMO (ev)	GAP
A	-1,65	-5,63	3,98
B	-1,23	-5,63	4,39
C	-1,42	-5,99	4,57
D	-2,22	-6,22	4,00
E	-1,09	-5,72	4,64
F	-1,23	-5,81	4,58
G	-1,22	-5,73	4,51
H	-1,34	-6,01	4,67
I	-1,29	-5,94	4,65
Vitamine c	-6,41	-0,9	5,51

$$GAP = |E(LUMO) - E(HOMO)|$$

L'analyse des résultats dans le tableau ci-dessus montrent que le composé H possède le plus grand GAP (4.67ev) dans la série étudiée ainsi que la vitamine c avec une valeur de GAP (5.51ev) par conséquent ils seront les moins réactifs. Et le composé A est le plus réactif dans la série car son GAP énergétique est le plus faible (3.98ev), alors les résultats montrent que la position et la nature des groupements chloro (C, H et I), méthoxy (B), hydroxyle (E et F) et nitro (D) dans le cycle phényle diminuent la réactivité de ces composés par rapport au composé A.

III-3-3. Activité antioxydante :

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété antioxydante des composés étudiés. Les antioxydants sont des substances naturelles ou synthétiques qui peuvent prévenir ou retarder les dommages cellulaires oxydatifs causés par des oxydants physiologiques ayant des potentiels de réduction nettement positifs, couvrant les espèces réactives de l'oxygène (ERO), les espèces réactives de l'azote (ERN) et les radicaux libres (c'est-à-dire des molécules ou des ions instables ayant des électrons non appariés). Pour définir le composé qui a le pouvoir anti-oxydant le plus élevé, nous avons déterminé les énergies d'ionisation des molécules en question [6].

Tableau III.03 : les énergies d'ionisations et l'affinité électronique des molécules étudiées.

Composés	Energie d'ionisation	Affinité électronique
A	5,63	1,65
B	5,63	1,23
C	5,99	1,42
D	6,22	2,22
E	5,73	1,09
F	5,81	1,24
G	5,73	1,22
H	6,00	1,34
I	5,94	1,29
Vitamine c	0,9	6,41

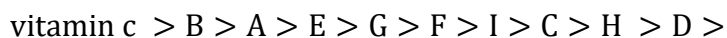
Par définition, l'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire pour arracher un électron à une espèce, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) :



Selon le théorème de Koopmans l'énergie d'ionisation est une grandeur positive définie par la relation $E_i = -E_{\text{HOMO}}$ [7].

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 la vitamine c possède une activité antioxydante supérieure à celle des autres composés, tel que A et B avec (R= C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄. respectivement) sont caractérisés par le pouvoir donneur d'électrons le plus élevé (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc ils ont le pouvoir antioxydant le plus élevé dans la série. Par contre, le composé D avec (R=4-NO₂C₆H₄.) est caractérisé par le pouvoir antioxydant le plus faible. On note également que l'activité antioxydante du composé E est supérieure à celle du composé F, ce qui signifie que la position du groupe hydroxyle sur le cycle benzyle a un effet sur l'activité. La position méta du groupe hydroxyle est moins favorable à l'activité de piégeage des radicaux libres que la position ortho, et aussi l'introduction de groupes chloro et nitro sur le cycle benzyle diminue l'activité antioxydante des composés par rapport au composé A et B.

III-3-4. Étude spectroscopique UV-Visible :

L'absorption du rayonnement dans le domaine UV-vis dépend de la structure électronique des espèces absorbantes telles que les atomes, les molécules ou les ions. Dans les molécules, les énergies électroniques, de vibration et de rotation sont quantifiées. Un niveau d'énergie vibrationnelle a un certain nombre de niveaux d'énergie de rotation. Lorsqu'un photon d'une longueur d'onde donnée interagit avec la molécule, il peut provoquer une transition entre les niveaux d'énergie électroniques à condition que cette énergie correspond à la différence ces niveaux [8].

Les calculs UV-vis des composés ont été effectués sur les géométries optimisées en utilisant la méthode TD-DFT, les résultats obtenus sont reportés dans le tableau III.04 et les spectres sont illustrés dans la figure III.04 , ainsi que les spectres d'absorption expérimentaux sont représentés dans la figure III.05.

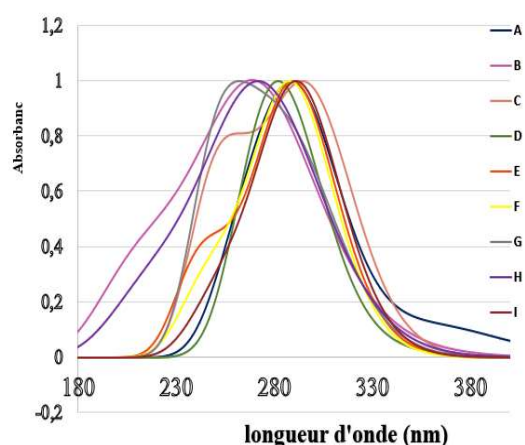


Figure III.04 : Spectres d'absorption UV/visdes composés étudiées .

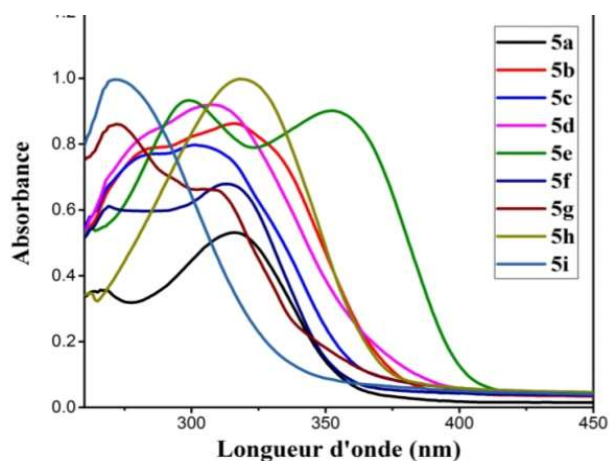


Figure III.05 : Spectres d'absorption UV/vis expérimentale

Tableau III.04: les logeurs d'ondes maximales pour chaque composés

Composés	λ_{max} (théorique)	$\lambda_{\text{expérimentale}}$	Composés	λ_{max} (théorique)	$\lambda_{\text{expérimentale}}$
A	286	268	E	290	299
		316			352
B	290	285	F	291	269
		315			313
C	277	285	G	266	273
		301	H	292	318
D	288	286	I	294	271

Toutes les molécules présentent une seule bande d'absorption, sauf les composés B, C et E qui présentent un épaulement en plus de la bande d'absorption. Les longueurs d'onde d'absorption maximales (λ_{max}) ont été observées dans la gamme de 200 à 400 nm (Figure III.04). Les spectres d'absorption montrent que les formes spectrales sont similaires car ces molécules possèdent le même noyau central ce qui confirme dans le spectre de l'expérimentale, la comparaison entre les spectres d'absorption expérimentaux et les spectres calculés pour les composés nous indique qu'ils sont en bon accord.

III-3-5. Transitions électroniques et orbitales moléculaires frontières:

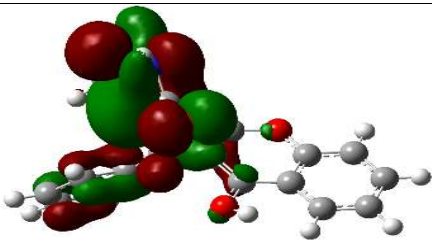

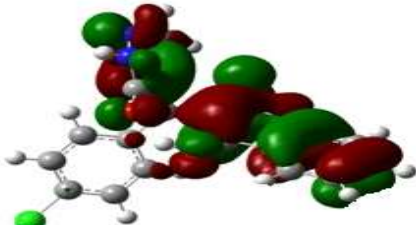
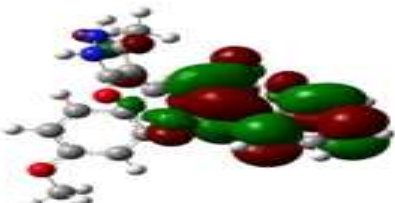
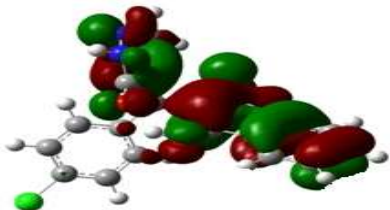




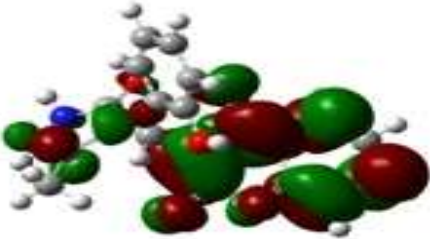
Tableau III.05: Longueur d'onde λ (nm) calculées au moyen TD//B3LYP/6-31G(d), force de l'oscillateur f , transitions électroniques correspondantes.

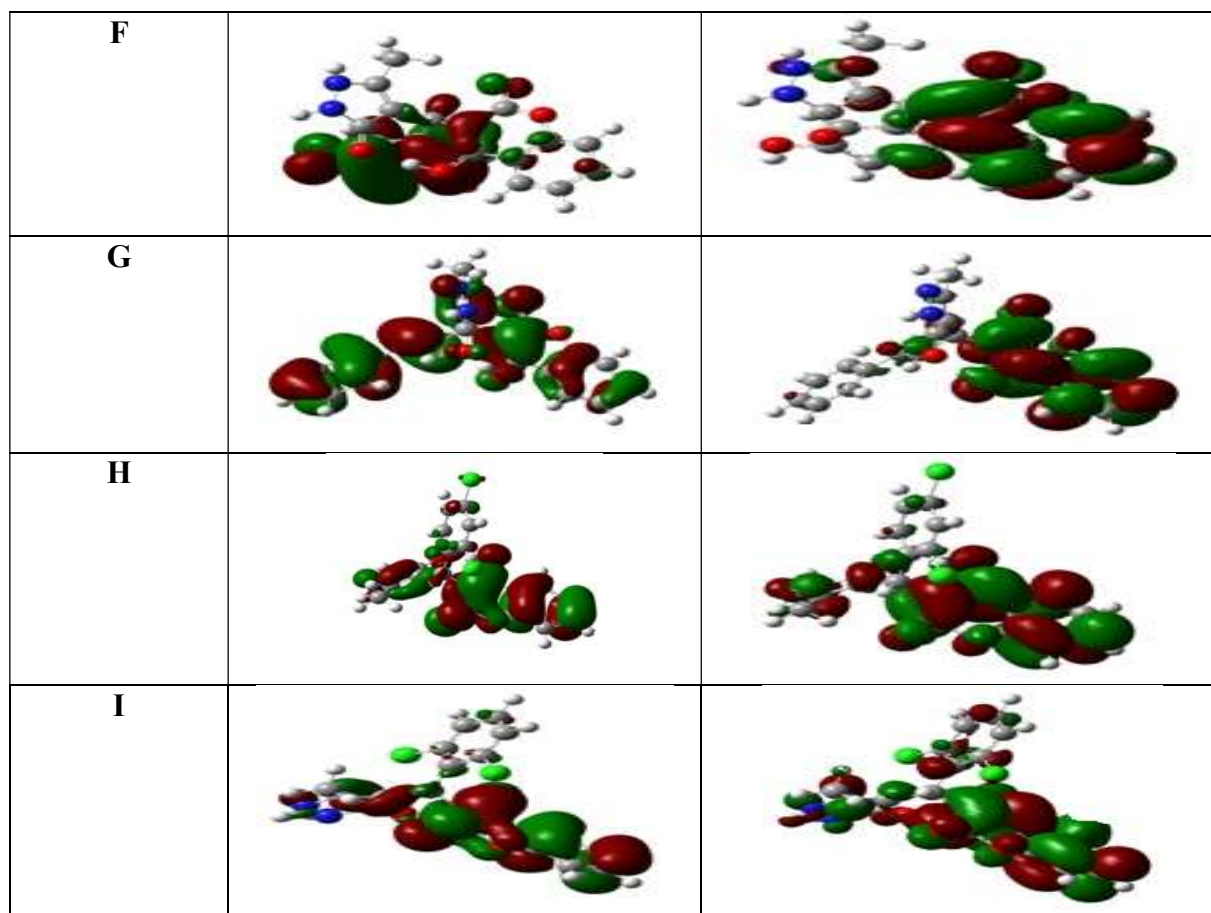
Composés	Longueurs d'ondes λ (nm)	Forces d'oscillateur	Transitions
A	$\lambda_1=365$ $\lambda_2=307$ $\lambda_3=297$	$f=0.328$ $f=0.0088$ $f=0.1820$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO), HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO , HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO
B	$\lambda_1=322$ $\lambda_2=292$ $\lambda_3=290$	$f=0.0117$ $f=0.0823$ $f=0.1558$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO ₊₁
C	$\lambda_1=301$ $\lambda_2=286$ $\lambda_3=280$	$f=0.1990$ $f=0.0312$ $f=0.0253$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO ₊₁
D	$\lambda_1=351$ $\lambda_2=328$ $\lambda_3=306$	$f=0.0056$ $f=0.0001$ $f=0.0096$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₇ \rightarrow LUMO HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO , HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO
E	$\lambda_1=300$ $\lambda_2=290$ $\lambda_3=281$	$f=0.0335$ $f=0.2445$ $f=0.0155$	HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO HOMO \rightarrow LUMO ₊₁
F	$\lambda_1=306$ $\lambda_2=291$ $\lambda_3=278$	$f=0.0029$ $f=0.2499$ $f=0.0015$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO HOMO \rightarrow LUMO ₊₁
G	$\lambda_1=307$ $\lambda_2=293$ $\lambda_3=285$	$f=0.1030$ $f=0.0926$ $f=0.2063$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO \rightarrow LUMO ₊₁ HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO
H	$\lambda_1=292$ $\lambda_2=279$ $\lambda_3=271$	$f=0.2829$ $f=0.0101$ $f=0.0273$	HOMO \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO ₊₁ HOMO \rightarrow LUMO ₊₁ HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO , HOMO \rightarrow LUMO ₊₄
I	$\lambda_1=294$ $\lambda_2=277$ $\lambda_3=271$	$f=0.2792$ $f=0.020$ $f=0.123$	HOMO \rightarrow LUMO HOMO ₋₁ \rightarrow LUMO HOMO ₋₂ \rightarrow LUMO , LOMO \rightarrow LUMO ₊₁

Les orbitales moléculaires frontières jouent un rôle important dans la détermination des propriétés électroniques et la réactivité chimique des molécules [9]. Les formes des OMFs

impliquées dans les transitions électroniques des composés pour chaque absorption sont représentés dans le tableau III.06. La longueur d'onde d'absorption maximale dépend de l'environnement de la double liaison [6]. Nous notons également que les longueurs d'onde d'absorption les plus élevées pour tous les composés provient d'une transition HOMO \rightarrow LUMO (Tableau III.05) qui est la transition électronique majoritaire sauf pour le composé E et H, λ_{max} provient d'un mélange des transitions HOMO-1 \rightarrow LUMO, HOMO \rightarrow LUMO et HOMO \rightarrow LUMO, HOMO \rightarrow LUMO+1 respectivement.

Tableau III.06: les surfaces des orbitales moléculaires frontières des composés étudiées.

Composées	HOMO	LUMO
A		
B		
C		
D		
E		



En observant les formes de ces OMs, on voit bien qu'elles présentent une forme π majoritaire, ces orbitales étant principalement centrées sur les atomes des groupements benzène et pyrazole, ceci nous a permis de donner le caractère $\pi \rightarrow \pi^*$ à ces transitions qui confirme bien la prédiction des expérimentateurs .

III-4.L'étude des propriétés ADMET :

Le premier obstacle pour un médicament avant qu'il exerce son effet thérapeutique via l'interaction avec sa cible, c'est qu'il doit traverser des barrières du corps pour atteindre le site d'action. Une fois que le médicament a déclenché la réponse thérapeutique souhaitable, il doit être progressivement éliminé de l'organisme, sinon la bioaccumulation peut devenir toxique. L'étude de la pharmacocinétique fait référence au parcours du médicament depuis son point d'entrée jusqu'au site d'action. Ce processus peut être défini par les phases : absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) [10].

Un autre problème principal du processus d'utilisation et de conception du médicament est la question de la toxicité, qui est en partie due à des interactions inattendues du médicament avec des protéines hors cibles [11]. Un médicament efficace ne doit pas être toxique au point de mettre sérieusement en danger la personne administrée [12]. Le criblage traditionnel de toxicité

in vivo implique des tests sur les animaux, qui sont lents et coûteux, et donc inacceptables pour un criblage de masse de nombreux médicaments potentiels. Pour pallier cet inconvénient, la découverte des médicaments fait de plus en plus appel à la simulation (la toxicologie in silico [10]). L'étude des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de nos composés a été simulée au moyen des serveurs en ligne « SwissADME, PreADMET » .

Le serveur web SwissADME permet de calculer des descripteurs physicochimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature médicamenteuse et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments[2]. PreADMET est une base de données permettant de prédire les données ADME-Tox, ce serveur permet un accès à plusieurs modèles pour prédire: Les propriétés physicochimiques (Druglikeness), Quelques comportements pharmacocinétiques et la toxicité des composés.

III-4-1.Résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques :

Il est essentiel qu'un bon candidat médicament ait un bon profil ADMET. Dans ce contexte, nous avons évalué certaines propriétés physicochimiques en appliquant la règle de Lipinski de 5. De plus, nous avons également déterminé certaines propriétés pharmacocinétiques, ainsi que la toxicité potentielle de nos composés. La vitamine c a été utilisée comme molécule de référence

III-4-1-1.Absorption :

L'absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale. Un médicament doit traverser plusieurs membranes cellulaires avant d'atteindre la circulation sanguine. Un bon candidat médicament doit être rapidement et complètement absorbé dans la circulation systémique (sanguine).

-L'absorption intestinale humaine (HIA) :

La prédiction de l'absorption intestinale humaine des médicaments est très importante pour identifier un candidat-médicament potentiel. PreADMET peut prédire le pourcentage d'absorption intestinale humaine (%HIA). Les données sur l'absorption intestinale humaine sont la somme de la biodisponibilité et de l'absorption évaluées à partir du rapport d'excrétion ou de l'excrétion cumulée dans l'urine, la bile et les matières fécales [13].

Tableau III.07 : classification HIA utilisée par PreADMET [14] .

Classification	HIA (Absorption Intestinale Humaine)
Composés mal absorbés	0 ~ 20 %
Composés modérément absorbés	20 ~ 70 %
Composés bien absorbés	70 ~ 100 %

Les résultats HIA calculées par PreADMET obtenus pour nos composés sont reportés dans le tableau III.08.

Tableau III.08 : valeurs HIA calculés dans Pre-Admet.

Composés	HIA(%)	Composés	HIA(%)
A	92.47	F	87.83
B	92.75	G	93.10
C	93.41	H	94.36
D	83.53	I	94.36
E	87.83	Vitamine c	33.16

Comme le montre le Tableau III.08, tous les composés étudiés, ont présenté une absorption intestinale humaine élevée à parts la vitamine c qui à absorption modérée. Autrement dit, ces composés peuvent traverser la barrière gastro-intestinale pour atteindre la circulation sanguine.

III-4-1-2.Distribution :

Elle correspond à la diffusion du médicament dans les différentes tissus de l'organisme. Pour évaluer la distribution des composés étudiés, nous avons utilisé le paramètre de la barrière hémato-encéphalique.

III-4-1-2-1.Barrière hémato-encéphalique :

Barrière hématoencéphalique ou Blood-Brain Barrier (BBB), ce paramètre protège le système nerveux central (SNV) en séparant le tissu cérébral de la circulation sanguine. Il est principalement formé par l'endothélium cérébral, qui peut empêcher les plus grosses molécules (environ 100%) et les petites molécules (environ 98%) d'entrer dans le SNC, et permet le transport uniquement d'eau, de molécules liposolubles et de molécules de transport sélectif à travers lui-même [15]. Des études ont également établi des liens entre le logP et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique , un composé actif sur le SNV doit avoir un logP de 4 à 5

[10]. Sur PreADMET, il est possible de prédire les données *in vivo* sur les taux de pénétration de BBB.

Tableau III.09 : Classification BB utilisée par PreADME[15].

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

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

Tableau III.010 : Taux de pénétration de la BHE calculée par PreADMET

Composés	BB(Cbrain/C.blood)	Composés	BB(Cbrain/C.blood)
A	0.58	F	0.35
B	0.03	G	0.22
C	0.09	H	0.20
D	0.01	I	0.88
E	0.44	vitamine	0.12

D'après les résultats obtenus, nous constatons que : Les valeurs de la perméabilité BB calculées pour nos molécules ainsi que la molécule de référence (vitamine c) sont comprises entre 0.88 et 0.01 montrant une pénétration moyenne pour (A, E, F, G, H,I et la vitamine c) et faible pour (B,C et D). Ces résultats montrent que les composés étudiés peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et ils sont capables d'atteindre le système nerveux central.

III-4-1-3. Métabolisme :

La connaissance de l'interaction des molécules avec les cytochromes P450 (CYP) est également essentielle car cette superfamille d'isoenzymes est l'un des éléments clé dans l'élimination des médicaments par biotransformation métabolique. Il est à souligner qu'entre 50 à 90% des molécules thérapeutiques sont le substrat de cinq isoformes majeures (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) [17]. Un bon candidat médicament doit être métabolisé d'une manière à ne pas altérer les fonctions de l'organisme. Dans notre travail, nous avons prédit deux paramètres pharmacocinétiques correspondant au métabolisme, à savoir : substrat-CYP 3A4 et CYP_3A4_inhibition à l'aide du serveur ADMET. Les résultats sont regroupés dans le Tableau III.11 .

Le test P450 CYP Substrat est réalisé pour confirmer si le médicament qui subira une réaction chimique ou métabolique avec une ou plusieurs isoforme de l'enzyme CYP450 va produire des produits ou des métabolites différents du substrat d'origine qui peuvent être toxiques.

o Le test P450 CYP Inhibiteur est réalisé pour voir si le médicament a le pouvoir de stopper ou de diminuer l'activité d'une ou de plusieurs isoforme de l'enzyme CYP450. L'inhibition de cette enzyme est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables étant donné que les changements dans l'activité enzymatique CYP peuvent affecter le métabolisme des médicaments.

Tableau III.11 : Résultats d'analyse substrat-CYP 3A4 et CYP_3A4_inhibition calculés sur PreADMET

Composes	Cyp3A4 substrat	Cyp3A4 inibition
A	Substrat	Inhibitor
B	Substrat	Inhibitor
C	Substrat	Inhibitor
D	Substrat	Inhibitor
E	Substrat	Inhibitor
F	Substrat	Inhibitor
G	Substrat	Inhibitor
H	Substrat	Inhibitor
I	Substrat	Inhibitor

Les résultats montrent que tous les composés ont un effet inhibiteur potentiel et un effet substrat envers l'enzyme CYP3A4 indiquant leurs mauvais métabolisme. L'inhibition de ces enzymes est une source importante d'interactions médicamenteuses indésirables car des changements dans leurs activités enzymatiques peuvent affecter le métabolisme des médicaments.

III-4-1-4. Toxicité :

Un candidat médicament doit présenter un profil de sécurité acceptable dans toutes les études toxicologiques requises. Le serveur PreADMET utilise des descripteurs permettent non seulement de déterminer le profil de sécurité mais aussi de simuler les degrés des effets toxiques potentiels d'un composé envers plusieurs tests qui sont :

- **Mutagénicité par test d'Ames** : L'effet mutagène est étroitement lié à la cancérogénicité. De nos jours, le test le plus largement utilisé pour tester la mutagénicité des composés est l'expérience d'Ames, inventée par un professeur nommé Ames (Ames et al., 1975).

- **Test de cancérogénicité** : La cancérogénicité est un critère d'effet toxicologique qui concerne la capacité d'un produit chimique à provoquer le cancer chez les animaux ou les humains.

Tableau III.12 : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme PreADMET

Composés	Âmes test	Carcino_Mouse	Carcino_Rat
A	Mutagène	Négatif	Positif
B	Mutagène	Négatif	Négatif
C	Mutagène	Négatif	Négatif
D	Mutagène	Négatif	Positif
E	Mutagène	Négatif	Positif
F	Mutagène	Négatif	Positif
G	Mutagène	Négatif	Positif
H	Mutagène	Négatif	Négatif
I	Mutagène	Négatif	Négatif
Vitamine	Mutagène	Négatif	Négatif

Selon les résultats présentés dans le tableau ci-dessus :

Nous remarquons que tous les composés même la molécule référence 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 A, D, E, F et G chez les Rats. Mais aucun pouvoir cancérigène n'est calculé chez la souris. On peut donc déduire que ces molécules peuvent agir comme cancérogènes.

III-4-2. Analyse drug-likenesse :

III-4-2-1. La règle de Lipinski (règle des 5) :

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés d'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le sujet sain.

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 g/mol.
- le logarithme noté logP, doit être inférieur à 5.
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10 (Lipinski et al., 1997).

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne respectent pas au moins 2 règles sont les plus susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité.

Tableau III.13 : présente les résultats de l'évaluation de la règle de Lipinski trouvés par SwissADMET.

Composés	MM (g/mol)	LogP	DH	AH	N° de violation
A	346,38	3,57	1	4	0
B	378,38	2,87	3	5	0
C	382,80	3.43	3	4	0
D	393,35	2.35	3	6	0
E	364,35	2.62	4	5	0
F	364,35	2,50	4	5	0
G	374,39	3.53	3	4	0
H	417,24	4.08	3	4	0
I	417,24	4.03	3	4	0
Vitamine c	174.15	3.52	0	5	0

MM : Masse Moléculaire

DH: Donneur de proton ;

AH : Accepteur de proton

Les résultats du Tableau montrent que :

- Tous les composés étudiés même la molécule de référence ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a donc ces composés peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

- Les valeurs de log P des composés sont inférieures à 5. Sachant que, une valeur positive pour log P indique que les composés sont trop lipophiles, donc ils ont : une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, une meilleure liaison aux protéines plasmatiques, une bonne élimination par le métabolisme, mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique [18].

- Tous les composés ont un nombre accepteur d'hydrogène inférieure à 10 et un nombre donneur d'hydrogène inférieur à 5 ce qui conduit à une meilleure perméabilité. Un grand nombre d'accepteurs d'hydrogène conduit à une faible perméabilité à travers une membrane bicouche.

- Nous remarquons que nos composés ont une violation nulle .

De cela, nous pouvons conclure que tous les composés répondent aux règles de Lipinski, suggérant que ces molécules n'auront pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.

Références

- [1] TALHI, Oualid, MAKHLOUFI-CHEBLI, Malika, PINTO, Diana CGA, *et al.* Hydroxylated Polyfunctionalized Benzo [c] coumarins by an Organocatalyzed Tandem 1, 4-Conjugate Addition, Decarboxylation and Aromatization Reaction. *Synlett*, 2013, vol. 24, no 19, p. 2559-2562.
- [2] Site web :
<http://www.swissadme.ch/>
<https://preadmet.bmdrc.kr/>
- [3] CHAFAI, Nadjib, CHAFAA, Salah, BENBOUGUERRA, Khalissa, *et al.* Synthèse, caractérisation et activité inhibitrice d'un nouveau dérivé α -aminophosphonique sur la corrosion de l'acier au carbone XC48 dans 0,5 M H₂SO₄ : études expérimentales et théoriques. *Journal de l'Institut des ingénieurs chimistes de Taiwan*, 2017, vol. 70, p. 331-344.
- [4] ASIRI, Abdullah Mohamed, KARABACAK, Mehmet, KURT, Mustafa, *et al.* Synthesis, molecular conformation, vibrational and electronic transition, isometric chemical shift, polarizability and hyperpolarizability analysis of 3-(4-Methoxy-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-acrylonitrile: a combined experimental and theoretical analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2011, vol. 82, no 1, p. 444-455.
- [5] A.OUNISSI « Calcul par modélisation moléculaire des propriétés physico-chimiques de certaines molécules d'intérêt thérapeutique » thèse Université Ferhat Abbas Setif-1 2022 p.57.
- [6] S. HALIT « Conception, synthèse et évaluation biologique de composés hétérocycliques azotés et oxygénés » thèse Université Mouloud Mammeri, tizi-ouzou, 2022.
- [7] BENSALAH, FERYAL. *Etude théorique du mécanisme réactionnel Des réactions SN aromatique*. 2017. Thèse de doctorat. Université Mohamed Boudiaf de M'Sila.
- [8] Kh . BOUCHEMELLA « Synthèse et étude théorique par DFT et TD-DFT de nouveaux composés organiques » thèse Université Des Frères Mentouri, Constantine 1, 2019
- [9] KOSAR, Basak et ALBAYRAK, Cigdem. Spectroscopic investigations and quantum chemical computational study of (E)-4-methoxy-2-[(p-tolylimino) methyl] phenol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2011, vol. 78, no 1, p. 160-167.
- [10] Madame Curie Bioscience Database. Search in this book. Prediction of Drug-Like Properties. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5974/#_ncbi_dlg_citbx_NBK5974
- [11] B. Playe. Machine learning approaches for drug virtual screening. Thèse de doctorat. Bioinformatics. Paris. Université PSL. 2019.312 p.
- [12] Berg J., Tymoczko J., Stryer L. Éditions Lavoisier. Biochimie (7e éd.). Chapitre 36.
- [13] Y. H. ZHAO, et AL. J. Pharma. Sci, (90), 2001, pp 794

Références

- [14] Ouais, S. Pharm. Rés. 1997 , 14 , 763.
- [15] Z. Wang, H. Yang, Z. Wu, T. Wang, W. Li, Y. Tang, G. Liu. In silico prediction of chemical blood-brain barrier permeability with machine learning and re-sampling methods . ChemMedChem. 2018. 13: 1-14.
- [16] G. W.AJAY, et AL. J. Méd. Chem, (42), 1999, pp 4942
- [17] Li Di. The role of drug metabolizing enzymes in clearance. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 10(3) :379–393, 2014.
- [18] S. SCHULTES, C. GRAAF HAAKSMA, E. IWAN, O. J. KRAMER. Drug Discovery Today: Technologies, (7), 2010, pp 157.
- [19] fabrication of ketoconazole nanoparticles and their activity against Malassezia furfur
<https://www.researchgate.net/figure/UV-Visible-spectra-of-ketoconazole-nanoparticles-293nm-fig1-273504277>



Conclusion

Conclusion

Conclusion :

Ce mémoire est menée sur une étude théorique d'une série de dérivés de coumarines. Les résultats de simulation ont été obtenus au moyen de la chaîne de programme Gaussian09. Dans un premier temps, nous avons effectué une série des calculs théorique pour déterminer les propriétés électroniques et les propriétés spectroscopiques (UV-vis) des neuf composés étudiés. Ces molécules ont le même squelette de base mais ayant un substituant différent. Les calculs ont été effectués à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle B3LYP avec la base d'orbitales atomiques 6-31G (d) implémentées dans le programme Gaussian09.

Dans un deuxième temps, nous avons envisagé l'étude de la pharmacocinétique de ces molécules, en faisant appel à la simulation in-silico des propriétés ADME à l'aide des deux serveurs PreADMET et SwissADME. Cette partie a permis de nous renseigner sur les éventuelles propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion.

L'examen des différents paramètres calculés nous a permis de tirer les conclusions suivantes : D'après les géométries optimisées des molécules étudiées, on conclut que la stabilité est reliée à l'énergie totale. En effet, nous avons trouvé que la position ortho du substituant phényle est plus stable que la position méta pour les composés isomères E et F.

L'écart énergétique entre HOMO et LUMO nous a permis de caractériser la réactivité chimique et les propriétés antioxydante des molécules.

L'analyse des résultats de GAP montrent que les composés B,C,E,F,G,H et I ainsi que la molécule de référence possèdent un GAP élevé par conséquent ils seront les moins réactifs, tandis que, les composés A,D sont les plus réactifs dans la série à cause de leur valeur de GAP la plus basse.

Les paramètres énergétiques des orbitales moléculaires frontières ont révélés que la propriété Antioxydante est reliée au pouvoir donneur d'électron des composés étudiés. Nous avons trouvé que l'activité antioxydante des composés est inférieure mais comparable à celle de la vitamine C. Cette dernière possède une énergie d'ionisation plus faible donc une activité antioxydante élevée.

Les calculs DFT ont permis la simulation des spectres d'absorption. Les valeurs des longueurs d'onde d'absorption sont en bon accord avec celles de l'expérience. On avait des informations sur les transitions électroniques lors des excitations et les orbitales moléculaires impliquées. Ces absorptions correspondent généralement à une transition électronique entre HOMO et LUMO et sont de type $\pi \rightarrow \pi^*$.

Conclusion

L'évaluation des différentes propriétés pharmacocinétiques par les deux serveurs SwissADME et PreADMET a montré que :

- Tous les composés étudiés ont une bonne absorption intestinale sur l'administration par voie orale.
- Pour le paramètre de la perméabilité BBB, Nous avons conclu que les composés (A, E, F, G, H, i et la vitamine c) ont une absorption moyenne au système nerveux central (SNC), tandis que, les composés (B, C et D) présentent une faible absorption au SNC.

Nous notons que toutes ces molécules sont des substrats et des inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4, indiquant qu'ils n'ont pas un bon métabolisme.

En ce qui est du paramètre de toxicité, les résultats montrent que les composés B, C, H et I ont les mêmes caractéristiques que la molécule de référence, contrairement aux restes.

Au final l'étude des propriétés physicochimiques révèle que ces composés présentent un profil ADME moyen et répondent à la règle de Lipinski indiquant une biodisponibilité moyenne.

Résumé

Le but de notre travail de mémoire consiste en une modélisation moléculaire permettant l'évaluation et la prédiction des propriétés physicochimiques des molécules à intérêts thérapeutiques. L'accès à la géométrie de plus basse énergie avec précision est une étape fondamentale et cruciale pour la détermination des propriétés physico-chimiques d'une molécule, puisqu'il existe une forte corrélation structure/propriétés.

La DFT a connu une ascension appréciable dans la détermination des géométries moléculaires, pour cette raison elle a été utilisée dans tout le travail.

Abstract

The aim of our dissertation work consists of molecular modeling allowing the evaluation and prediction of the physicochemical properties of molecules with therapeutic interests. Accessing the lowest energy geometry with precision is a fundamental and crucial step for determining the physico-chemical properties of a molecule, since there is a strong structure/property correlation.

DFT has had an appreciable rise in the determination of molecular geometries, for this reason it has been used in all the work..