

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE GUELMA

Faculté des Mathématiques et de L'informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de La Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique et Analytique

Présenté par : Sekfali Ayyoub

Etude des mécanismes réactionnels impliquant des
biomolécules d'intérêt pharmaceutique moyennant La
modélisation moléculaire

Sous la direction de :

Dr. LARGATE Leila

Juin 2021

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'Université 08mai1945, Département des sciences de la matière, au Laboratoire de Chimie Computationnelle et Nanostructures -LCCN- au sein de l'équipe de Chimie Informatique.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au **Dr. Leila LARGATE** pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette mémoire. Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.*

*Je remercie Monsieur **Pr.KADRI Mekki**, pour leur aimable collaboration.*

J'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de « chimie informatique » du laboratoire de recherche LCCN et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes chers parents, à ma mère et mon père. Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement tout au long de ma vie.

À mes frères : Mohamed , Adem

*À toute ma famille de près
ou de loin.*

À mes collègues

*À mes amis Kh.Aymen, B.Mehdi, K.Aymen, G.Mounji, CH.NouNoun,
F.Kader, B.Cherif, B.Sohaib, CH.Oussama*

KH.Amir, R.Mohcen, M.Yacine, CH.Bilel

*À tous ceux qui me connaissent
À tous ceux qui aiment la science
Je dédie ce modeste travail.*

Résumé

Dans ce travail, une recherche fondamentale et originale à été faite sur une molécule hétérocyclique des antioxydants, dans le but est de prédire la réactivité et de l'activité biologique du composés étudiés.

Les paramètres structuraux, électroniques ont été calculés par la méthode : DFT/B3LYP. La nature de substituant influe sur les paramètres électroniques et énergétiques des hétérocycliques. En effet, cette étude nous permet de prédire la réactivité chimique des dérivés des antioxydants. Également dans ce travail,

Le calcul des énergies de stabilisation données par l'analyse NBO, l'utilisation de l'analyse MEP et une étude qualitative et quantitative de la relation structure-propriétés/activités a été effectuée pour une série bioactive de dérivés des antioxydants

Mots Clés : Antioxydant, Modélisation moléculaire, NBO, MEP, QSAR, DFT.

Liste des Figures

Figures	Titre	N°
Figure 01	Causes de rejet de médicaments.	1
Figure 02	Structure [(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl](éthoxy)méthanol	5
Figure 03	Structure de l'Acide (2S)-2-(3-aminopropanamido)-3-(1H-imidazol-4-yl) -propanoïque	6
Figure 04	structure de L'Acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque	7
Figure 05	Structure de la [(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl](éthoxy)-méthanol	8
Figure 06	Structure de la 3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	9
Figure 07	Atome entouré par une grille.	25
Figure 08	Atomes A, B et la zone de recouvrement X.	26
Figure 09	La Liaison hydrogène.	28
Figure 10	Polarité des différents milieux cellulaires.	30
Figure 11	Représentation schématique de la partition des espèces entre octanol et eau.	30
Figure 12	La conformation la plus stable et les angles de torsions des composés antioxydants	38
Figure 13	Représentation des orbitales HOMO et LUMO	45
Figure 14	L'écart d'énergie (ΔE) obtenu par la méthode DFT (6-31G (d) du composé 1	46
Figure 15	Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de (1),(2),(3),(4) et de (5) en phase gazeuse.	49
Figure 16	Sites d'attaque (donneurs HBD et accepteurs HBA) des composés 1,2,3,4 et 5.	53

Liste des Tableaux

Tableaux	Titre	N°
Tableau 01	Les propriétés physicochimiques de la molécule Roflumilast.	5
Tableau 02	Les propriétés physicochimiques de La L-carnosine .	6
Tableau 03	Les propriétés physicochimiques de l'acide gallique.	7
Tableau 04	Les propriétés physicochimiques de L'amlodipine.	8
Tableau 05	Les propriétés physicochimiques de Myricetol.	9
Tableau 06	Les structures moléculaires des antioxydants utilisés avec la numérotation des atomes.	39
Tableau 07	Énergies, Énergies HOMO et LUMO, potentiels chimiques électroniques μ , duretés globales η , indices d'électrophilie ω , indices de nucléophilie N des composés 1,2,3,4 et 5 utilisés au moyen de DFT/B3LYP // 6-31+ G (d) en phase gazeuse	43
Tableau 08	Energies $E^{(2)}$ (kcal/ mol) de perturbation du Seconde ordre estimées par NBO interactions donneur-accepteur en phase gazeuse.	46
Tableau 09	Descripteurs QSAR des dérivés antioxydants en phase gazeuse.	52
Tableau 10	Efficacité lipophile et règle de cinq de Lipinski pour la ressemblance médicamenteuse des dérivés des antioxydants en phase gazeuse.	55

Liste des abréviations

ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, et Élimination.
ASD	Atomic spin density.
B3LYP	B pour Becke ; 3 pour trois paramètres d'ajustement « a_0 ; a_x et a » ; L pour Lee ; Y pour Yang et P pour Parr.
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales <u>Atomiques</u>
CM	Concentration molaire.
C-PCM	Conductor Polarized Continuum Model.
DFT	Density Fonctionnel Theory.
DCI	La Dénomination commune internationale
E	Energie.
F	Test fisher.
FMO	Frontier Molecular Orbital
ΔG	La variation d'enthalpie.
GGA	approximation du Gradient Généralisé.
GPX	Glutathion Peroxydase .
GSH	Glutathion réduit .
GSSG	Glutathione disulfide
H	Hamiltonien
H-K	Hohenberg et Kohn
HSAB	Hard and Soft Acids and Base
IC50	The half maximal inhibitory concentration
K-S	Kohn et Sham
LDA	Approximation de la Densité Locale.
LSDA	Approximation de la Densité de Spin Locale.
MK	Analyse de Population des charges dérivant du potentiel électrostatique
MPA	Analyse de Population de Mulliken
MR	Réfractivité Molaire
MW	Moléculaire weight
NBO	Natural Bond Orbital
NPA	Analyse de Population Naturelle
OM	Orbitales Moléculaire
PCM	Polarized Continuum Model
PH	Potentiel d'hydrogène
QSAR	Relation Quantitative Structure-Activité
ROS	reactive oxygen species
SMD	Solvation Model based on Density
SOD	Super Oxyde Dismutase
TST	La théorie de l'état de transition

--- SOMMAIRE ---

Introduction générale.....	i
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS	
I.1. Généralités sur les médicaments	1
I.1.1. Définition	1
I.1.2. ADME d'un médicament.....	1
I.1.2.1. Absorption	1
I.1.2.1.a. Diffusion passive en phase aqueuse... ..	1
I.1.2.1.b. Diffusion passive en phase aqueuse... ..	1
I.1.2.2. Distribution	2
I.1.2.3. L'élimination	2
I.1.3. Règles Lipinski	2
I.2. L'activité biologique (IC50)	3
I.2.1. Stress oxydant.....	3
I.2.2. Radicaux libres.....	3
I.2.3. Activité antioxydant.....	3
I.2.3.1. Définition des antioxydants.....	3
I.2.3.2. Antioxydants endogènes.....	3
I.2.3.2.1. Antioxydants enzymatiques.....	3
I.2.3.2.2. Antioxydants non enzymatiques.....	4
I.2.3.3. Antioxydants exogènes (d'origine végétale).....	4
I.2.3.4. Activité antioxydant (IC50)	4
I.3. Généralité les composés étudiés.....	4
I.3.1. Le Roflumilast	4
I.3.2. La L-Carnosine	5
I.3.3. L'Acide Gallique... ..	6

I.3.4. L'amlodipine.....	7
I.3.5. La Myricetine.....	8
Références chapitre I.....	10

CHAPITRE II: METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

II.1. Introduction	11
II.1.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	11
II.1.1.1. Approximation de Hartree (champ moyen)	11
II.1.1.2. Méthode de Hartree et de Fock (détermination de Slater).....	12
II.1.1.3. Méthode de Hartree, de Fock et de Roothaan (OM-CLOA)	13
II.1.2. Theorie DFT (Density Fonctionnel Theory)	13
II.1.2.1. Equation de Hohenberg et Kohn (H-K)	13
II.1.2.2. Equation de Kohn et Sham (H-S).....	15
II.2. Analyse de population.....	16
II.2.1. Analyse de population des charges dérivant du potentiel électrostatiques (MK).....	16
II.2.2. Analyse NBO (Natural bond orbital).....	17
References chapitre II.....	19

CHAPITRE III : ETUDE THEORIQUES DE REACTIVITE CHIMIQUES

III.1. Introduction	20
III.2. Concepts chimiques et indice de réactivité... ..	20
III.2.1 Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle	20
III.2.1.1. Potentiel chimique électronique (μ).....	21
III.2.1.2. Dureté globale et mollesse globale (η)	21
III.2.1.3. Indice d'électrophilie globale (ω)	21
III.2.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT concept	22
Références chapitres III.....	23

CHAPITRE IV : LES PROPRIETES QSAR QUI CARACTERISANT LA STRUCTURE-MOLECULAIRE

IV.1. Introduction	24
--------------------------	----

IV.2. Les propriétés QSAR.....	25
IV.2.1. Volume et surface moléculaire... ..	25
IV.2.2. Polarisabilité (α) et réfractivité molaire (MR).....	26
IV.2.3. Poids moléculaire (MW)	27
IV.2.4. Energie libre d'hydratation.....	28
IV.2.5. Coefficient de partition (log P).....	29
IV.3. Les propriétés « drug-like »... ..	32
Références chapitre IV	34

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

V.1. Analyse conformationnelle des composés antioxydants... ..	36
V.1.1. Introduction.....	36
V.1.2. Etude conformationnelle	36
V.2. Approche de la réactivité chimique des composés antioxydants.....	38
V.2.1. Introduction.....	38
V.2.2. Détails de calcul	41
V.2.3. Résultats et discussion.....	42
V.2.3.1. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO)	42
V.2.3.2. Orbitales naturelles de liaison (NBO)	46
V.2.3.3. Surfaces à potentiel électrostatique moléculaire (MEP).....	48
V.3. Etude qualitative de la relation structure-activité des séries antioxydants.....	50
V.3.1. Introduction.....	50
V.3.2. Etude des propriétés QSAR de la série des cinq molécules bioactives des antioxydants	51
V.3.3. Détermination des propriétés médicamenteuses et calcul de l'efficacité lipophile (LipE) 54	
Conclusion générale	60

Introduction Générale

Introduction générale

La synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques est aujourd'hui souvent associée à une étude par modélisation moléculaire. Le souhait d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou interpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. [1] Cette dernière est un outil de choix pour la découverte et la conception orientée de nouvelles molécules actives. [2].

La modélisation moléculaire est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus proche possible de la "réalité". [3].

En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et de son champ d'application. [4] Les hétérocycles, qui font l'objet de notre intérêt, jouent un rôle important dans la chimie médicinale et entrent dans l'élaboration de nouvelles molécules ayant des activités biologiques et pharmacologiques [5,6].

Les méthodes de chimie quantique jouent un rôle important dans l'obtention de géométries moléculaires et de prédire diverses propriétés [7]. Pour obtenir des géométries très précises et des propriétés physiques pour les molécules [8-9], les méthodes théoriques HF et DFT offrent une utilisation alternative de méthodes de calcul peu coûteuses qui pourraient traiter relativement les molécules.

Les systèmes antioxydants sont des molécules naturellement produites par le corps humain (enzymes), ou apportées par l'alimentation. Les antioxydants peuvent avoir un rôle de 'scavenger', c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de piéger les entités oxydantes en captant leur électron libre pour former des entités plus stables. Plusieurs études suggèrent que l'utilisation

INTRODUCTION GENERALE

des antioxydants peut contribuer à réduire les risques des maladies chroniques et dégénératives [10-11].

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution, vu que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. L'étude des systèmes hétérocycliques a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques [12].

Les anneaux hétéro-aromatiques sont essentiels, car ils fournissent une similarité par rapport à des composés biologiquement actifs dans notre corps tels que les acides nucléiques, les hormones, les neurotransmetteurs qui constituent des cycles hétéro-aromatiques [13].

Druglikeness est un concept qualitatif utilisé dans la conception de médicaments, qui est estimé à partir de la structure moléculaire avant même que la substance soit synthétisée et testée. Le calcul d'une propriété semblable au médicament peut nous donner une meilleure hypothèse de l'activité biologique de certaines molécules.

Le calcul théorique et le maintien de certaines propriétés d'une molécule peuvent remplir les paramètres qui sont essentiels pour montrer certaines activités biologiques. Les cinq règles de Lipinski sont des règles empiriques pour évaluer druglikeness ou déterminer un composé chimique avec une certaine activité pharmacologique ou biologique qui en ferait un médicament actif par voie orale probable dans l'être humain.

Les propriétés « drug-like » apparaît comme un paradigme prometteur pour encoder l'équilibre entre les molécules et leurs propriétés qui influent sur sa pharmacodynamique et sa pharmacocinétique et optimise en fin de compte leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur excrétion (ADME) dans le corps humain comme un médicament.

La propriété physico-chimique moléculaire et druglikeness sont les deux propriétés les plus significatives pour considérer un composé comme un candidat-médicament réussi. Il est également important pour le développement de médicaments où une structure de fil pharmacologiquement active est optimisée par étapes pour une activité et une sélectivité accrues, ainsi que des propriétés analogues à celles d'un médicament telles que décrites par les règles de Lipinski [14].

INTRODUCTION GENERALE

Le QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) est une méthode basée sur un modèle de prédiction statistique de l'activité biologique en fonction de descripteurs moléculaire et électroniques.

Les chapitres de ce manuscrit seront organisés de la manière suivante :

Après une introduction générale, le premier chapitre consiste en généralité sur quelques antioxydants et nous présenterons également des activités biologiques de quelques molécules. Dans un second chapitre, nous présentons un aperçu général théorique sur les différentes méthodes de la modélisation moléculaire utilisées dans notre travail. Dans le troisième chapitre, nous avons étudié les modèles et indices de réactivité chimique. Au sein du quatrième chapitre, nous présenterons une étude quantitative des relations structure-activité (QSAR). Nous avons présenté les résultats obtenus et discussion dans le chapitre cinquième. Enfin, une conclusion relatant l'essentielle des résultats

Références :

- [1].Zakharov A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V., *J. Chem. Res., Toxicol*,25, 2378,2012.
- [2].Ke T., Xiao-Zhi B., Xiao-Qiang L., Yue Z., Ji-Hong S., Chao-Wu T., Da Hai H., *J. Comput.Theor. Nanosci.* **11**, 1785, 2014.
- [3].Van de Waterbeemd H., Smith D. A. , Beaumont K., Walker D. K., *J. Med. Chem.*, **44**, 1313–1333 2001.
- [4].Edward Kerns H., Li Di., *Elsevier Science.*, 1–552, 2008.
- [5].Wang Z., Wang F., Su C., Zhang, Y., *J. Comput Theor. Nanosc.*, **10**, 2323, 2013.
- [6].Eghdami A., Monajjemi M., *Q. M.*, **2**, 324, 2013.
- [7]. .M. Ciobanu, L. Preda, D. Savastru, R. Savastru, and E. M. Carstea, *Quantum Matter.* 2, 60 (2013).
- [8]. S. Anurag, J. Srashti, and A. K. Nagawat, *Quantum Matter.* 2, 469-473 (2013).
- [9]. A. Srivastava, N. Jain, and A. K. Nagawat, *Quantum. Matter.* 2, 307-313 (2013)
- [10]. E.A.M. Al-Sherbini, A. ElNoury, M. El-Rouby, T. Ibrahim, *Med. Laser Appl.* 24 (2009) 65.
- [11]. M.S. Refat, S.A. El-Shazly, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 3070.
- [12]. F.A. Carey; R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, **2007**.
- [13]. R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan and M. Farooqui, *Mini. Rev. Med. Chem.* 13, 7 (**2013**).
- [14] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P. J. Feeney. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 46, 03-26, 7(**2001**).

Chapitre I : Généralités sur les antioxydants

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

I.1. Généralités sur les médicaments :

I.1.1. Définition :

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

I.1.2. ADME d'un médicament :

ADME : Ensemble des processus impliqués dans le parcours d'un médicament après administration : La Pharmacocinétique

Il y a : 4 processus.

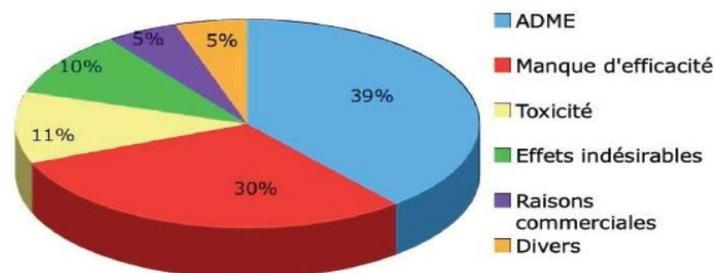


Figure 01. Causes de rejet de médicaments.

I.1.2.1. Absorption :

Correspond au passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

I.1.2.1.a. Diffusion passive en phase gazeuse :

Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans l'absorption en permettant le passage des membranes cellulaires.

I.1.2.1.b. Diffusion passive en phase aqueuse :

Les molécules hydrosolubles ionisées de faible poids moléculaire (électrolytes par exemple) à travers les pores aqueux des membranes biologiques.

- La plupart des médicaments franchissent la membrane cellulaire par diffusion passive (du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré) à travers la partie lipidique.

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

I.1.2.2. Distribution :

L'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.

I.1.2.3. L'élimination :

L'élimination (ou excrétion) des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire.

L'élimination rénale est la résultante de mécanismes complexes au niveau du néphron : filtration glomérulaire, sécrétion et réabsorption tubulaires.

I.1.3. Règles Lipinski :

Bien que les chimistes médicaux et les scientifiques pharmaceutiques aient utilisé des propriétés de diverses façons depuis de nombreuses années, les règles sont devenues plus importantes et définies dans le champ avec le rapport de Lipinski et al [1]. De la "règle du 5", ou ce qui est devenu connu comme les "règles de Lipinski".

Les règles ont été utilisées chez Pfizer pour quelques années avant leur publication et depuis lors sont devenues largement utilisées. L'impact de ces règles sur le terrain a été très élevé. Cette acceptation peut être attribuée à plusieurs facteurs :

- Les règles sont faciles, rapides et sans frais.
- La mnémonique "5" rend les règles faciles à retenir.
- Les règles sont intuitivement évidentes pour les chimistes médicaux.
- Les règles sont un standard de référence largement utilisées.
- Les règles sont basées sur de recherches solides, documents et justifications.

Les règles fonctionnent efficacement.

- La règle stipule que les composés sont plus susceptibles d'être biodisponibles par voie orale s'ils obéissent aux critères suivants :

1. Donneurs : donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 (exprimé comme la somme de tous les OH et NH).

2. $MW \leq 500$

3. $\log P \leq 5$

4. Accepteurs : accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 10 (exprimé comme la somme de tous les N et Os).

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

Les molécules qui violent plus d'une de ces règles peuvent avoir des problèmes avec biodisponibilité. Par conséquent, cette règle établit certains paramètres structuraux pertinents du profil de biodisponibilité orale est largement utilisée dans la conception de nouveaux médicaments. Cependant, les classes de composés qui sont des substrats pour les transporteurs biologiques tels que les antibiotiques, les antifongiques, les vitamines et les glycosides cardiaques, sont des exceptions à la règle [1].

I.2. L'activité biologique (IC50) :

I.2.1. Stress oxydant :

Le stress oxydant est défini comme étant un déséquilibre entre la présence d'espèces réactives de l'oxygène et de nitrogène et la capacité de l'organisme à neutraliser leur action par les systèmes antioxydants (Kada, 2018).

I.2.2. Radicaux libres :

Les radicaux libres sont des molécules très instables qui possèdent un électron non apparié, dit « électron célibataire ». Ils cherchent donc un état plus stable en « rattachant » leurs électrons (nombre pair d'électron) et ils ont tendance, pour cela, à prendre un électron, le plus souvent, à l'oxygène « car si l'oxygène moléculaire est très stable vis-à-vis des substances à électron appariés, la molécule réagit énergiquement avec les radicaux libres (Milane, 2004) ». Il se forme alors des radicaux oxygénés ou formes actives de l'oxygène (ROS) (Benalia, 2012).

I.2.3. Activité antioxydant :

I.2.3.1. Définition des antioxydants :

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat (Boubekri, 2014).

Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes. Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase dont les mécanismes sont développés plus haut. La deuxième partie permet d'appréhender les antioxydants exogènes qui sont, par définition, apportés de l'extérieur par exemple par l'alimentation (Guillouty, 2016).

I.2.3.2. Antioxydants endogènes :

I.2.3.2.1. Antioxydants enzymatiques :

Le super oxyde dismutase (SOD) décompose le superoxyde en O_2 et H_2O_2 moins toxiques. Le H_2O_2 sera à son tour transformé par la catalase en O_2 et H_2O , ou en H_2O par le glutathion peroxydase, en présence du glutathion réduit (GSH). Le glutathion réduit, sert de substrat à la GPX pour former du glutathion oxydé (GSSG). Avec l'aide d'une glutathion

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

réductase et de NADPH, le GSH sera régénéré à partir du GSSG. En plus d'éliminer directement les ROS, les enzymes antioxydants participent à la régulation du stress oxydant (Kada, 2018).

I.2.3.2.2. Antioxydants non enzymatiques :

Sont des antioxydants naturels capables de prévenir les dommages oxydatifs. Ils peuvent se comporter comme des piègeurs des radicaux libres par les interventions directes sur les molécules prooxydantes ou indirectement, en chélatant les métaux de transition, empêchant ainsi la réaction de fenton (Boubekri, 2014).

I.2.3.3. Antioxydants exogènes (d'origine végétale) :

Plusieurs plantes utilisées en médecine traditionnelle sont douées de propriétés antioxydantes. Les fruits et les légumes contiennent une grande variété d'antioxydants comme la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes, les oligoéléments et surtout les polyphénols (Ferradji, 2010).

I.2.3.4. Activité antioxydant (IC50) :

Glycyrrhizine possède la bonne activité antioxydante car elle a la capacité de piéger les radicaux libres partout où ils sont présents dans la circulation sanguine. L'activité piégeant les radicaux peut être définie comme l'action piégeant le composé sur les ions radicaux libres ou les espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites dans le corps humain (Thakur et al., 2016).

I.3. Généralité sur les composés antioxydants utilisés :

I.3.1. Le Roflumilast :

Le Roflumilast est un nouveau médicament à visée anti-inflammatoire dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il entraîne une amélioration modeste mais statistiquement significative du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), ainsi qu'une diminution des exacerbations de la maladie. Son usage est limité par des nausées et une perte de poids chez certains patients. Il n'est actuellement disponible qu'en Allemagne. L'indacatérol est un nouveau bronchodilatateur bêta-2-adrénergique qui ne nécessite qu'une seule inhalation par jour. Il bénéficie d'une bonne marge thérapeutique et est disponible en Suisse. Rien ne s'oppose actuellement à ce qu'il soit prescrit avec du tiotropium, un anticholinergique qui présente aussi l'avantage d'une seule inhalation par jour. Il n'y a cependant pas encore d'étude portant spécifiquement sur la combinaison indacatérol-tiotropium dans la BPCO.[2]

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

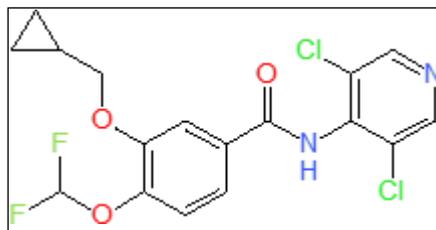


Figure 02 : Structure [(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl](éthoxy)méthanol

DCI : Roflumilast Daxas® crée 2004/modifié 2021

Tableau 01 : Les propriétés physicochimiques de la molécule Roflumilast.

Nom chimique	[(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)-méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl]-(éthoxy)-méthanol
Formule brute	C ₁₇ H ₁₄ C ₁₂ F ₂ N ₂ O ₃
Masse molaire (g/mol)	403.21
Médicaments	Daxas®
Solubilité mg/l	Insoluble
PKa	8.74

I.3.2. La L-Carnosine :

La carnosine est un dipeptide qui est le dérivé N-(bêta-alanyl) de la L-histidine. Il a un rôle d'anticonvulsivant, d'antioxydant, d'agent antinéoplasique, de métabolite humain, de métabolite de *Daphnia magna* et de métabolite de souris. C'est un acide conjugué d'un carnosinate. C'est un tautomère d'un zwitterion de carnosine.

Polaprezinc est un chélate biodisponible par voie orale composé de zinc et de L-carnosine, avec des activités gastroprotectrices, antioxydantes, anti-ulcéreuses et anti-inflammatoires potentielles. Lors de l'administration, la polaprezinc augmente l'expression de diverses enzymes antioxydantes, telles que la superoxyde dismutase 1 (SOD-1), la SOD-2, l'hème oxygénase-1 (HO-1), la glutathion S-transférase (GST), la glutathion peroxydase (GSH-px), peroxidredoxin-1 (PRDX1; PRXI) et PRXD5 (PRXV) dans la muqueuse gastrique, qui protègent les cellules contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS). De plus, cet agent inhibe l'activité du facteur de transcription nucléaire facteur-kappaB (NF-kappaB) et réduit l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL) 1beta, l'IL-6, l'IL-8 et la tumeur facteur de nécrose alpha (TNF-a). Polaprezinc augmente également l'expression de divers facteurs de croissance, tels que le facteur de croissance dérivé des

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

plaquettes B (PDGF-B), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance nerveuse (NGF) et diverses protéines de choc thermique (HSP), y compris HSP90, HSP70, HSP60, HSP47, HSP27 et HSP10. Cela protège contre les dommages et accélère la guérison de la muqueuse gastrique.[3]

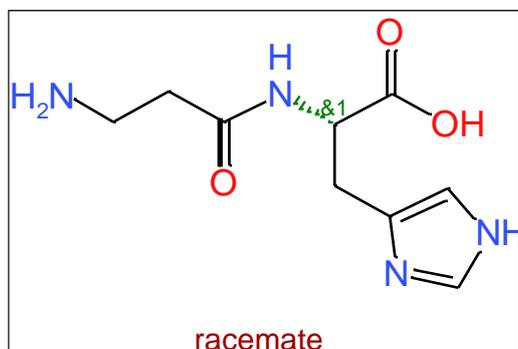


Figure 03. Structure de l'Acide (2S)-2-(3-aminopropanamido)-3-(1H-imidazol-4-yl) - propanoïque

DCI : L-Carnosine (Ignotine®) 2021

Tableau 02 : Les propriétés physicochimiques de La L-carnosine .

Nom chimique	Acide (2S)-2-(3-aminopropanamido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-propanoïque
Formule brute	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₃
Masse molaire (g/mol)	226.23
Médicaments	Beta-alanyl-L-histidine (Ignotine®) créer carnosine en 2004 et modifier en L-carnosine : 2021
Solubilité mg/l	Dans eau : 11.1g/mol
PKa	8.74

I.3.3. L'Acide Gallique

L'acide gallique est un acide trihydroxybenzoïque dans lequel les groupes hydroxy sont aux positions 3, 4 et 5. Il a un rôle d'astringent, d'inhibiteur de la cyclooxygénase 2, de métabolite végétal, d'antioxydant, d'agent antinéoplasique, de métabolite xénobiotique humain, un inhibiteur EC 1.13.11.33 (arachidonate-15-lipoxygénase) et un inducteur d'apoptose. C'est un acide conjugué d'un gallate.[4]

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

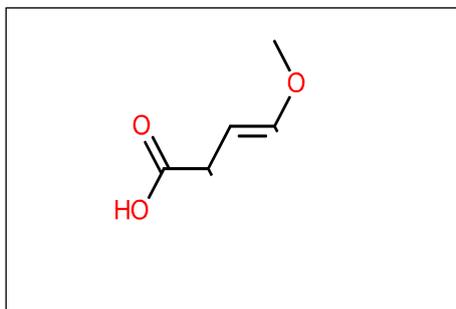


Figure 04. Structure de L'Acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque

DCI : acide gallique Eudesmic acid® crée 2004 /modifié2021

Tableau 03 : Les propriétés physicochimiques de l'acide gallique.

Nom chimique	Acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque
Formule brute	C ₁₀ H ₁₂ O ₅
Masse molaire (g/mol)	212.19928
Médicaments	Eudesmic acid®
Solubilité mg/l	Eau (1.19 10 ⁴) à 25C°
pKa	3.92

I.3.4. L'amlodipine :

L'amlodipine est une substance chimique de propriétés physico-chimique et pharmacologique très particulières. Elle demeure une molécule modèle en recherche biomédicale et pharmacologique. Il existe environ 80 sels de l'amlodipine, dont les plus connus sont : le maléate, le tozélat, le bésylate, etc.

L'amlodipine est une dihydropyridine synthétique et un inhibiteur calcique aux propriétés antihypertensives et antiangineuses. L'amlodipine inhibe l'afflux d'ions calcium extracellulaires dans les cellules musculaires lisses du myocarde et des vaisseaux périphériques, empêchant ainsi la contraction vasculaire et myocardique. Cela entraîne une dilatation des principales artères coronaires et systémiques, une diminution de la contractilité du myocarde, une augmentation du flux sanguin et de l'apport d'oxygène au tissu myocardique et une diminution de la résistance périphérique totale. Cet agent peut également moduler l'activité de multirésistance aux médicaments (MDR) en inhibant la pompe d'efflux de la p-glycoprotéine [5].

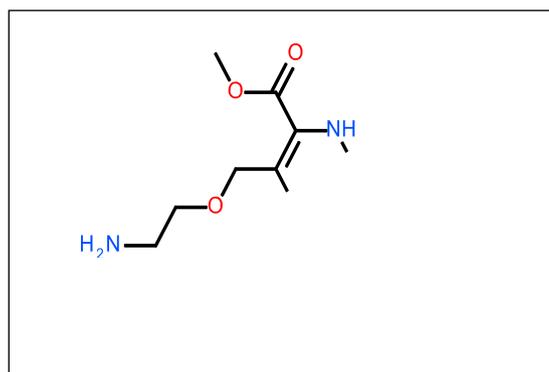


Figure 05. Structure de la [(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl](éthoxy)-méthanol
DCI : amlodipine Norvasc ® crée 2005/modifié2021

Tableau 04 : Les propriétés physicochimiques de L'amlodipine.

Nom chimique	[(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)-méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl]- (éthoxy)-méthanol
Formule brute	$C_{20}H_{25}ClN_2O_5$
Masse molaire (g/mol)	408.9
Médicaments	Norvasc ®
Solubilité mg/l	Eau (75.3) à 25C°
PKa	9.4

I.3.5. La Myricétine :

La myricétine et la myricitrine sont des flavonoïdes naturels qui pourraient jouer un rôle dans l'inhibition de la prolifération et la transformation des cellules cancéreuses. Le mécanisme moléculaire de leur activité n'a toutefois pas été élucidé. La présente étude visait à préciser le mécanisme moléculaire de l'apoptose cellulaire induite par la myricétine, la myricitrine, la quercétine et la quercitrine dans le cas du cancer de la prostate. Le test MTT a permis de confirmer que la myricétine avait l'effet inhibiteur le plus prononcé sur les cellules de la lignée PC-3 issues d'un cancer de la prostate chez l'humain, la myricitrine arrivait deuxième et la quercitrine était la substance qui avait le moins d'effet. Nous avons observé un effet synergique notable dans l'inhibition de la prolifération cellulaire lorsque la myricétine était utilisée en combinaison avec la myricitrine. Avec des concentrations de l'ordre de 37,5 à 300 $\mu\text{mol/L}$, les effets inhibiteurs de ces flavonoïdes augmentaient avec la dose et le temps de traitement. La

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

coloration à l'acridine orange et la double coloration à l'annexine V-FITC/PI ont confirmé l'efficacité de la myricétine et de la myricitrine à induire l'apoptose chez les cellules PC-3. D'après les résultats de ces analyses, la myricétine est un inducteur plus efficace de l'apoptose que la myricitrine. En outre, le taux d'apoptose augmentait avec l'accroissement de la concentration de flavonoïdes. Nous avons constaté un effet synergique sur l'apoptose lorsque la myricétine était utilisée en combinaison avec la myricitrine.[6]

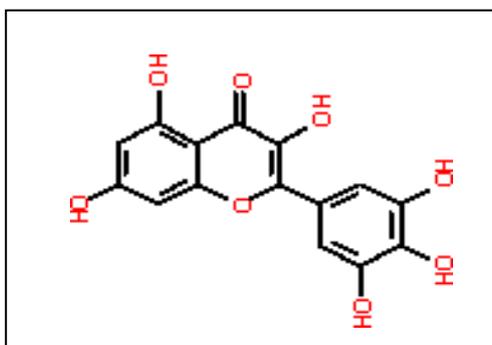


Figure 6. Structure de la 3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl) -4H-chromen-4-one

DCI : Myricetine Myricetol ® crée2005/modifié 2021

Tableau 05 : Les propriétés physicochimiques de la Myricetol

Nom chimique	3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one
Formule brute	C ₁₅ H ₁₀ O ₈
Masse molaire (g/mol)	318.23
Médicaments	Myricetol ®
Solubilité mg/l	Eau 54.9 mg/L
PKa	6.63

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES ANTIOXYDANTS

Références du chapitre I :

- [1]. I. lessigiarska, PhD thesis, development of structure-activity relationships for pharmacotoxicological endpoints relevant to european union legislation, Liverpool John Moores University 4, (2006).
- [2]. (<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-278/pneumologie>)
- [3]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carnosine>
- [4]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22Gallic%20acid%22>

- [5]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2162>
- [6]. <https://profils-profiles.science.gc.ca/fr/publication/inhibition-effects-and-induction-apoptosis-flavonoids-prostate-cancer-cell-line-pc-3>.

Chapitre II : Méthode de la chimie quantique

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

II.1. Introduction :

En mécanique quantique, l'état d'une molécule qui comporte N noyaux et n électrons est décrit par une fonction d'onde ψ satisfaisant l'équation de Schrödinger (équation 1) [1]. Les fonctions ψ sont les fonctions propres et E sont les valeurs propres de l'hamiltonien H.

$$H \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Pour cette molécule, l'hamiltonien H total, est défini par les 5 termes suivants :

1. Terme cinétique des électrons : $H_1 = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i$
2. Terme cinétique des noyaux : $H_2 = -\frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K$
3. Terme d'attractions électrons-noyaux : $H_3 = +\sum_{i,j}^n \frac{e^2}{r_{ij}}$
4. Terme de répulsions noyaux-noyaux : $H_4 = +\sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}}$
5. Terme d'attractions électrons-noyaux : $H_5 = -\sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Kj}}$

$$H = H_1 + H_2 + H_3 + H_4 + H_5 \quad (2)$$

L'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i,j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

C'est la conséquence de l'approximation des noyaux fixes proposé par Born et Oppenheimer [2]. L'hamiltonien H est séparé en hamiltonien électronique et hamiltonien nucléaire.

II.1.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

II.1.1.1. Approximation de Hartree (champ moyen)

En 1927, Hartree [3] a proposé l'approximation du champ moyen. Celle-ci consiste à : « L'interaction de chaque électron $e^-(i)$ avec les autres électrons $e^-(j)$ avec $(j) \neq (i)$ est remplacée par l'interaction d'électron $e^-(i)$ avec un champ moyen créé par le reste des électrons ». Pour cela, on écrit l'équation suivante :

$$\sum_{j=1}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \cong \bar{U} \quad (4)$$

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

L'approximation de Hartree permet d'écrire l'hamiltonien total (équation 3) comme la somme d'hamiltonien monoélectronique.

$$\begin{aligned}
 H &= -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K}{R_{Ki}} + \sum_{i=1}^n \bar{U}(i) \\
 H &= \sum_{i=1}^n \underline{h^c(i)} + \sum_{i=1}^n \bar{U}(i) \\
 H &= \sum_{i=1}^n h^c(i)
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

Donc d'après le théorème des électrons indépendants on aura

$$\begin{aligned}
 E_{tot}(1,2,\dots,n) &= \sum_{i=1}^n e(i) \\
 \Psi_{tot}(1,2,\dots,n) &= \prod_{i=1}^n \psi(i)
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

II.1.1.2. Méthode de Hartree et de Fock (déterminant de Slater) :

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (équation 4)

- Ne vérifie pas le principe d'indiscernabilité des électrons
- Ne vérifie pas le principe d'exclusion de Pauli.

Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale ψ sous forme d'un déterminant de Slater [5] afin de tenir compte de ces deux principes.

$$\Psi_T(1,2,\dots,n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1)\alpha(1) & \dots & \psi_1(n)\alpha(n) \\ \psi_1(1)\beta(1) & \dots & \psi_1(n)\beta(n) \\ \psi_2(1)\alpha(1) & \dots & \dots \\ \psi_m(1)\alpha(1) & \dots & \psi_m(n)\alpha(n) \\ \psi_m(1)\beta(1) & \dots & \psi_m(n)\alpha(n) \end{vmatrix}
 \tag{7}$$

II.1.1.3. Méthode de Hartree, de Fock et de Roothaan (OM-CLOA) :

Dans cette méthode, Roothaan [6] a exprimé les orbitales moléculaire OM Ψ_k par une combinaison linéaire des orbitales atomiques OA ϕ_r .

$$\Psi_k = \sum_{r=1}^N C_{kr} \phi_r \tag{8}$$

Avec C_{kr} sont les coefficients à faire varier et N étant le nombre d'OA combinées.

En utilisant ma méthode de variation :

- En exprime l'énergie totale de la molécule en fonction des coefficients.
- En minimise le système séculaire suivant :

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \epsilon_k S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \tag{9}$$

Avec

$$\begin{cases} F_{rs} = h^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \left\{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rs | qp \rangle \right\} \\ S_{rs} = \int \phi_r(i) \phi_s(i) d\tau_i \\ h^c = \int \phi(i) h \phi(i) d\tau_i \end{cases} \tag{10}$$

Où r, s, p et q symbolisent les OA. Le termes $\langle rs | pq \rangle$ représente l'intégrale biélectroniques coulombienne et $\langle rs | qp \rangle$ représente l'intégrale biélectroniques d'échange. L'intégrale de recouvrement est représentée par S_{rs} .

II.1.2. Theorie DFT (Density Fonctionnel Theory)

L'objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) est de remplacer la fonction d'onde polyélectronique qui dépend de 4N variables par la densité électronique 4N qui dépend que de trois variables seulement [7].

II.1.2.1. Equation de Hohenberg et K

Hohenberg et Kohn (H-K) ont établi une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental à sa densité électronique.

- **Premier théorème (H-K)**

Enoncé : « Pour une molécule à l'état fondamental, l'énergie, la fonction d'onde et les autres propriétés sont déterminé uniquement par la densité électronique $\rho_0(x,y,z)$ » [8]

On note que l'hamiltonien électronique est comme :

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_{i,j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i v(r_i) \tag{11}$$

$v(r_i)$ est une énergie potentielle d'attraction entre l'électron (i) et tout le noyau.

$$v(r_i) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \tag{12}$$

Les noyaux sont des charges externes par rapport au système réel.

Par conséquent $v(r_i)$ représente le potentiel externe exercé par les noyaux sur les électrons (i).

La somme des densités électronique ponctuelle est égal au nombre d'électron n.

$$\int \rho_0(r) dr = n \tag{13}$$

L'expression de l'hamiltonien peut s'écrire comme

$$H = T + V_{ne} + V_{ee}$$

Par conséquent de l'hamiltonien peut s'écrire comme

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \tag{14}$$

Avec

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr \tag{15}$$

Cependant on obtient :

$$E[\rho] = \int \rho(r) v(r) dr + F[\rho] \tag{16}$$

Le premier théorème de (H-K) permettra de calculer l'énergie E_0 et les autres propriétés si on peut construire la fonctionnelle $F[\rho_0]$.

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad \text{(Fonctionnelle inconnue)} \tag{17}$$

• **Deuxième théorème de (H-K)**

Enonce : pour « n'importe quelle densité électronique d'essai $\tilde{\rho}(r)$ qui satisfait les relations

$$\tilde{\rho}(r) \geq 0 \text{ et } \int \tilde{\rho}(r) dr = n, \text{ on aura la relation suivante } E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \tag{18}$$

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

La question qu'on peut se poser est : quelle est la meilleure densité ? la meilleure densité est celle qui donne l'énergie minimum. Une densité d'essai ne peut donner une énergie inférieure.

II.1.2.2. Equation de Kohn et Sham (K-S) :

La méthode de K-S représente une méthode pratique pour déterminer l'énergie comme fonctionnelle de la densité [9]. Dans cette méthode, on considère deux systèmes : système réelle (molécule réelle) et système fictif (système de référence note s, constitué par les n électrons non interagissant. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_o(r) \quad (19)$$

L'hamiltonien de système de référence peut s'écrire comme :

$$\hat{F}_s = \sum_{i=1}^n [-1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{ks} \quad (20)$$

$$h_i^{ks} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (21)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i, peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{ks} \theta_i^{ks} = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks} \quad (22)$$

θ_i^{ks} représente les orbitales de Kohn et Sham de l'électron i.

Terme d'échange-corrélation

$T[\rho]$ et des électrons du système de référence $T_s[\rho]$.

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (23)$$

tel que

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint_{r_{12}} \rho(r_1) \rho(r_2) dr_1 dr_2 \quad (24)$$

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (25)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange- corrélation est définie comme suit :

$$E[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (26)$$

Le terme V_{xc} représente la différence principale entre les différentes fonctionnelles en DFT. Il est défini comme

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (27)$$

Plusieurs approximations ont été proposées calculer le potentiel d'échange-corrélation

V_{xc} . On cite par exemple :

LDA: approximation de la densité locale.

Méthode $X\alpha$.

LSDA: approximation de la densité de spin locale.

GGA : approximation du Gradient Généralisé.

Fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (B pour Becke ; 3 pour trois paramètres d'ajustement « a_0 ; a_x et a_c » ; L pour Lee ; Y pour Yang et P pour Parr) consiste à une hybridation de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_{xc}^{LSDA} + a_0 E_{xc}^{exact} + a_x E_{xc}^{B88} + (1 - a_c) E_{xc}^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (28)$$

Les valeurs des trois paramètres d'ajustement sont [10]:

$$a_0 = 0.20 ; a_x = 0.72 ; a_c = 0.81$$

II.2. Analyse de population :

II.2.1. Analyse de population des charges dérivant du potentiel électrostatique (MK) :

Dans cette méthode d'analyse de population, les charges sont déduites du potentiel électrostatique qui caractérise l'énergie électrostatique entre la distribution de charges

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

statiques par d'un système atomique ou moléculaire et une charge positive unitaire localisée au point r . Le potentiel électrostatique $V(r)$ produit au point r par les électrons et les noyaux du système est donné par : [11]

$$V(r) = \sum_A Z_A / |R_A - r_A| - \int p(r') dr' / |r' - r|$$

(29)

Cette méthode consiste à calculer les charges à un point r donné à partir du potentiel électrostatique et suivant l'algorithme de Merz-Singh-Kollman (MK).

II.2.2. Analyse NBO (Natural Bond Orbital):

La résolution de l'équation de Schrödinger conduit à la fonction d'onde qui contient toute l'information sur la structure électronique de la molécule. La structure électronique de la molécule est souvent envisagée comme une perturbation de la structure électronique des atomes constitutifs suite à la création de liaisons entre certains atomes. Le chimiste essaie de décrire la structure électronique délocalisée de la molécule à l'aide des blocs constitutifs atomiques pour mettre en évidence les schémas de liaison dans la molécule. Il se pose alors le problème de la partition de l'information moléculaire contenue dans Ψ sur chacun des atomes constitutifs de la molécule.

L'objectif de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

- ✓ Doublets d'électrons de cœur
- ✓ Doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.
- ✓ Doublets non liant dans la couche de valence

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO. [12,13,14].

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

Dans l'analyse NBO, les interactions donneur – accepteur (liant–antiliant) sont prises en considération en examinant les interactions possibles entre les NBOs occupées (donneurs) type de Lewis et les NBOs vacantes (accepteurs) non-Lewis et l'estimation de leurs énergies par la théorie de la perturbation de deuxième ordre.

Pour chaque NBO (i) donneur et NBO (j) accepteur, l'énergie de stabilisation E liée à la délocalisation de i vers j, est explicitement estimée par l'équation suivante :

$$E = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (30)$$

Où q_i est l'occupation de l'orbitale donneur, $F(i, j)$ est l'opérateur de Fock et $\varepsilon_i, \varepsilon_j$ sont les Energies des orbitales NBOs.

CHAPITRE II : METHODE DE LA CHIMIE QUANTIQUE

Références du chapitre II :

- [1]. E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig., 76 ,1926, 361.
- [2]. M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Phys., 84 ,1927, 457.
- [3]. V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev, Théorie de la structure moléculaire, Edition Mir, Moscou, 1982.
- [4]. V. Fock, Z. Physik., 61 ,1930,126.
- [5]. J. C Slater, Phys. Rev., 34 ,1929, 1293; 38 ,1931, 38.
- [6]. C. C. Roothaan, Rev. Mod. Phys., 23 ,1951, 69.
- [7]. (a) R. G. Parr and W. Yang «Density Functional Theory», Oxford University Press, 1989;
(b) L. J. Bartolotti and K. Flurchick, Rev. Comput. Chem., 7 ,1996, 187;
(c) St-Amant. Rev. Comput. Chem., 7 ,1996, 217;
(d) T. Ziegler. Chem. Rev., 91 ,1991, 651;
(e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko. J. Phys. Chem., 101 ,1997, 5383.
- [8]. P. Hohenberg and W. Kohn, Phys. Rev., 136 ,1964, B846.
- [9]. W. Khon and L. J. Sham, Phys. Rev., 140 ,1965, A1133.
- [10]. A. D. Becke, J. Chem. Phys., 98 ,1993, 5648.
- [11]. Singh U.C., Kollman P.A., J.Comp., 8, 894, 1987.
- [12]. Weinhold F., Carpenter J. E., The Structure of Small Molecules and Ions, Naaman et al. (eds.), Plenum, New York, 1988.
- [13]. Sridevi C., Velraj G., Spectro. Chim. Acta. A, 121,533-543, 2014.
- [14]. Venkatesh G., Govindaraju M., Vennila P., Kamal C., J. Theor. Comput. Chem., 15, 1650007, 2016.

Chapitre III : Approches
théoriques de la réactivité
chimique

III.1. Introduction :

Pour étudier les processus d'intérêt chimique, la chimie théorique, computationnelle, combine les méthodes mathématiques avec les lois fondamentales de la physique. Le comportement d'une molécule ou d'un atome est souvent caractérisé par quelques paramètres, indices, pour prédire la réactivité chimique. Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories :

1. Les méthodes statiques : la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isolé. On peut citer par exemple :

- ✓ Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO (Frontier Molecular Orbital) [1].
- ✓ Principe HSAB global (Hard and Soft Acids and Bases) [2].
- ✓ Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [3].

2. Les méthodes dynamiques : la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

On peut citer par exemple :

- ✓ La théorie de l'état de transition (TST) [4,5].

III.2. Concepts chimiques et indices de réactivité :

III.2.1 Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle :

La DFT, théorie de la fonctionnelle de densité, constitue une vraie source de concepts chimiques comme μ (potentiel chimique électronique), η (dureté), ω (électrophilie), N (nucléophilie), ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho] \quad (1)$$

En tenant compte de la contrainte suivante (voir équation 2), on minimise l'énergie E pour obtenir la densité optimale :

$$\int \rho(r) dr = n \quad (2)$$

Ensuite, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange.

En se basant sur la méthode de variations on obtient la condition variationnelle suivante :

$$\delta \left\{ E[\rho(r)] - \mu \left[\int \rho(r) dr - N \right] \right\} = 0 \quad (3)$$

Avec μ représente le multiplicateur de Lagrange, on a

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} \quad (4)$$

Le terme $v(r)$ exprime le potentiel externe. La quantité F_{HK} représente la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques [6].

III.2.1.1. Potentiel chimique électronique (μ)

Selon Parr [7] et Pearson [8], le multiplicateur de Lagrange μ (voir équation 4) peut être défini comme le potentiel chimique électronique. Cette définition est exactement la même déduite par Pearson.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

Le potentiel chimique électronique μ mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. Cette quantité peut être calculée [7,9] à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit :

$$\mu = (\epsilon_{HOMO} - \epsilon_{LUMO}) / 2 \quad (6)$$

III.2.1.2. Dureté globale et mollesse globale (η)

La première dérivée partielle du potentiel chimique électronique μ par rapport aux nombres d'électrons total N est définie comme la dureté globale η du système [9]. La dureté exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons.

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (7)$$

La dureté globale η peut être calculée à partir des énergies ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit :

$$\eta = (\epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO}) \quad (8)$$

III.2.1.3. Indice d'électrophilie globale (ω)

L'électrophilie globale ω [10] est défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (9)$$

III.2.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le principe des acides et bases durs et mous, HSAB (Hard and Soft Acids and Bases), appliqué dans un sens global nous permet de calculer pour une molécule μ (potentiel chimique électronique), η (dureté globale), ω (électrophilie), ...etc. Ces indices caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Par ailleurs, les chimistes s'intéressent à la réactivité chimique c'est à dire aux interactions entre molécules.

Cependant, pour étudier les interactions entre molécules, des chercheurs [11-12] ont appliqué le principe HSAB pour des atomes (sens local).

Références du chapitre III :

- [1]. K. Fukui, Theory of Orientation and Stereoselection, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1975.
- [2]. (a) R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 85, 1963, 3533.;
(b) R. G. Pearson, "Chemical Hardness", Wiley-VCH, Weinheim 1997
- [3]. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev., 103, 2003, 1793.;
- [4]. H. Eyring, M. Polanyi, J. Phys. Chem, 12, 1931, 279.
- [5]. Eyring H., J. Chem. Phys., 3, 1935, 107.
- [6]. R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. J. Chem. Phys., 68, 1978, 3801.
- [7]. R. G. Parr, W. Wang, Density Theory for atoms and Molecules, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [8]. R. G. Pearson, J. Songstad, J. Am. Chem. Soc., 89, 1967, 1827.
- [9]. R. G. Pearson, J. Songstad, J. Am. Chem. Soc., 89, 1967, 1827.
- [10]. R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, J. Am. Chem. Soc., 121, 1999, 1922.
- [11]. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev., 103, 2003, 1793.
- [12]. A. K. Chandra, M. T. Nguyen, Int. J. Mol. Sci., 3, 2002, 310.

Chapitre IV : Les propriétés
QASR qui caractérisant la
structure-moléculaire

IV.1. Introduction :

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus de la découverte et la conception de médicaments. Les modèles relation structure-activité (RSA) et relation quantitative structure-activité (QSAR), désignés collectivement par le terme QSAR sont des modèles mathématiques pouvant être utilisés pour prédire les propriétés physico-chimiques, biologiques et de devenir dans l'environnement des composés.

L'acronyme anglais QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) se base sur les relations quantitatives entre structures et propriétés.

La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer les relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments.

Le groupement et la classification des composés, basés sur leurs propriétés, sont les éléments principaux lors d'études de similarité moléculaire. Les études de régression ou de corrélation entre les données biologiques et chimiques sont généralement utiles pour rationaliser les relations structure-activité. Deux types principaux d'études peuvent être définis :

- Par corrélation entre les données biologiques et physicochimiques en utilisant les techniques de régression,
- Par classification des composés ou méthodes d'identification de modèle. Les équations QSAR prennent la forme générale suivante [1-3] :

$$\text{Activité biologique} = \text{fonction} \{ \text{paramètre(s)} \}$$

Ainsi, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou les structures physicochimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou *relation quantitative structure-activité*, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires. Une caractérisation quantitative basée sur des profils physico-chimiques qui calcule les propriétés telles que polarisabilité, coefficient de partage (log P), énergie d'hydratation, Volume moléculaire, surface moléculaire et Masse moléculaire. Les paramètres physico-chimiques utilisés dans notre étude qualitative sont décrits ci-dessous [4,5].

IV.2. Les propriétés QSAR :

IV.2.1 Volume et surface moléculaire :

Le volume moléculaire (V) est souvent calculé par la méthode des grilles [6].
Le volume d'un atome est déterminé à partir de rayon de Van der Waals R donné par :

$$V = \frac{3}{4} \pi R^3 \quad (1)$$

La figure 7 donne une représentation d'un atome dont le rayon de Van der Waals est R , entouré d'une grille tridimensionnelle avec même distance entre les points. Le centre de cette grille est le centre de l'atome et les bords de la grille correspondent au rayon de Van der Waals.

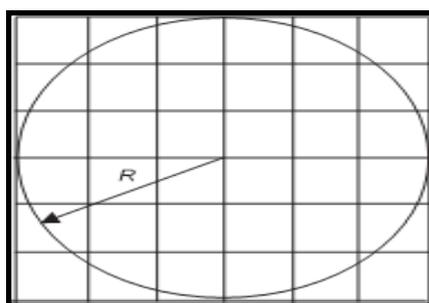


Figure 07 : Atome entouré par une grille.

Pour chaque point de la grille, on calcule sa distance par rapport au centre et on détermine si le point de la grille se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur de l'atome. Si n est le nombre total de points de grille et n_a le nombre de points qui se trouvent à l'intérieur de l'atome, le volume est donnée par :

$$\frac{V}{8R^3} = \frac{n_a}{n} \quad (2)$$

Pour un système polyatomique, nous devons donner une attention particulière aux points de la grille qui se trouvent dans la zone de recouvrement. Figure 8 montre deux atomes A et B, avec des rayons atome A (R_A) et atome B (R_B). La zone de recouvrement est marquée par X.

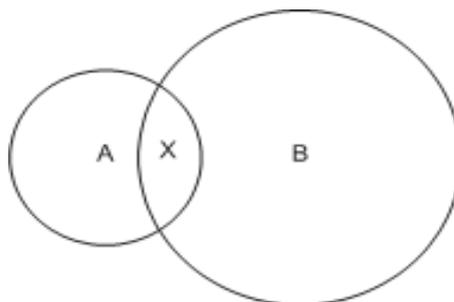


Figure 08 : Atomes A, B et la zone de recouvrement X.

Nous savons que le volume de l'atome A est donné par $\frac{4}{3} \pi R^3$. Nous entourons maintenant

l'atome B par une grille comme décrit ci-dessus et nous testons chaque point de la grille à son tour. Si le point de la grille se trouve dans la sphère B, nous testons pour voir si elle se trouve dans la région X et donc déjà a été considérées comme faisant partie du volume A.

L'algorithme se produit jusqu'à ce que tous les atomes aient été testés. Le volume moléculaire est obtenu en additionnant toutes les contributions atomiques. Il existe des méthodes similaires pour l'estimation de la surface moléculaire.

IV.2.2. Polarisabilité (α) et réfractivité molaire (MR) :

La polarisabilité (α) d'une molécule est définie par la capacité de son système électronique de se déformer par un champ électrique externe, il joue un rôle important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires et des activités biologiques [7].

La réfractivité molaire (MR) est un critère important dans la mesure des facteurs stériques. Elle est généralement désignée comme une simple mesure du volume occupé soit par un atome individuel ou par un groupe d'atomes [8].

La réfractivité molaire est particulièrement importante dans une situation où le substituant possède les électrons π ou les doublets électroniques libres.

La réfractivité molaire est donnée par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d} \quad (3)$$

Où

n est un indice de réfraction.

MW représente la masse moléculaire.

d représente la densité.

MW/d représente le volume.

(n² - 1) / (n² + 2) est un facteur correctif.

La détermination expérimentale de la polarisabilité basée sur l'équation de Lorentz.

Cette équation établit une relation entre l'indice de réfraction d'une molécule et sa polarisabilité (α).

La forme générale de cette équation est donnée par :

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{MW}{d}$$

N est le nombre d'Avogadro

IV.2.3. Poids moléculaire (MW) :

Le descripteur de poids moléculaire (MW) a été utilisé comme descripteur dans des systèmes tels que le transport études où la diffusion est le mode de fonctionnement. C'est une variable importante dans les études QSAR portant sur la résistance croisée de divers médicaments dans des lignées cellulaires multirésistantes [9].

Le poids moléculaire est corrélé à la taille de la molécule [2].

Les composés de poids moléculaire élevé sont susceptibles de présenter une toxicité élevée en raison également est susceptible d'augmenter la promiscuité des composés [10]. En outre, la clairance systémique d'un composé est inversement proportionnelle au poids moléculaire [11].

IV.2.4. Energie libre d'hydratation (ΔG_{Hyd}) :

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines. La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [12].

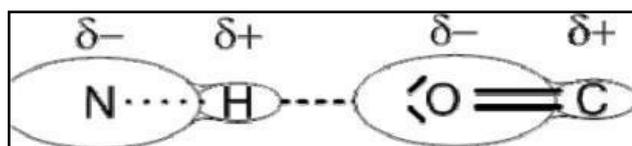


Figure 09 : La Liaison hydrogène.

Dans la figure.9, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H^+) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H^+).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau.

Hine et mookerjee on proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [13].

Pour les petites molécules, dont tous les fragments accessibles au solvant, l'énergie libre d'hydratation est:

$$\Delta G_{Hyd} = \sum_{i=1}^N \Delta G_{fr_i} \quad (5)$$

Où G_{fr_i} est l'énergie libre d'hydratation du fragment i et n est le nombre total de fragments dans la molécule.

Dans le modèle proposé, les systèmes aromatiques sont traités dans une représentation de Kekulé pour l'analyse fragmentaire, mais l'énergie obtenue avec les groupes (C=C) doit être corrigée comme suit:

$$\Delta G_{Hyd_{arom}} = n.\Delta G_{(C=C)} - m.1.8 \quad (6)$$

Où n est le nombre de doubles liaisons dans la représentation de Kekulé, et m le nombre des centres aromatiques du système, par exemple:

Dans le benzène $n = 3$ et $m = 1$.

Dans le naphthalène $n = 5$ et $m = 2$.

Ce qui donne les valeurs -1.05 et -2.1 kcal/mole de l'énergie d'hydratation pour ces molécules respectivement.

IV.2.5. Coefficient de partition (log P) :

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Depuis les travaux de Collander à la fin des années 1950, puis ceux du groupe de Hansch quelques années plus tard, le coefficient de partage p d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système n - octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage n -octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le n -octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre [14-15]. $\log P$, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaire de la membrane cellulaire (figure 10). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaire et apolaire joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.

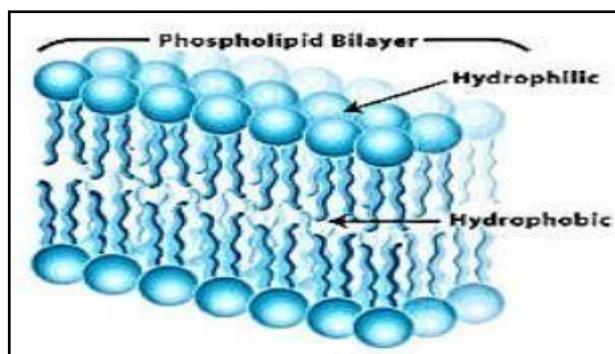


Figure 10 : polarité des différents milieux cellulaires.

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse.

Le solvant organique couramment utilisé pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol.

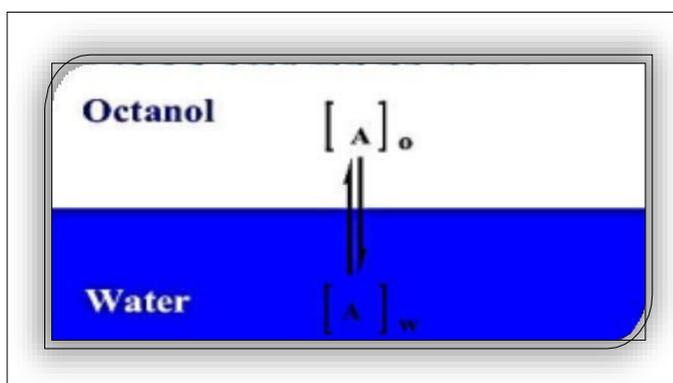


Figure 11 : Représentation schématique de la partition des espèces entre octanol et eau.

Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante :

$$\log P = \frac{C \text{ solution dans l'octanol}}{C \text{ solution dans l'eau}}$$

(7)

Telle que :

$C_{\text{solution dans l'octanol}}$: représente la concentration du composé en solution dans l'octanol.

$C_{\text{solution dans l'eau}}$: représente la concentration du composé en solution dans l'eau.

Le log P est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau.

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à PH = 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

- Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.
- Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

La plupart des méthodes expérimentales de détermination de log P souffrent du même inconvénient, à savoir que leur domaine d'application est relativement étroit. D'autre part, du fait de la nature intrinsèque de certaines molécules, leurs log P sont inaccessibles à l'expérience.

C'est le cas en particulier des surfactants qui ont tendance à s'accumuler à l'interface du système biphasique au lieu de se disperser dans les deux phases [16]. Enfin, dans le domaine de la conception assistée par ordinateur ou dans le domaine de la chimie combinatoire, les chercheurs travaillent sur des modèles moléculaires avant même que les molécules aient été synthétisées. Ceci explique le succès des nombreuses méthodes d'estimation de log P qui ont été décrites dans la Littérature depuis plus de trente ans. Les plus anciennes sont des méthodes fragmentales dans lesquelles une molécule est divisée en fragments prédéfinis et les contributions correspondantes sont sommées pour conduire à une valeur estimée du logP [17-18]. Parmi les méthodes utilisées dans l'estimation de log P, on trouve la méthode Hansch. [19]. Cette méthode repose sur l'utilisation de paramètre d'hydrophobicité d'un substituant qui mesure l'intensité hydrophobe du substituant en question par rapport à celle de l'hydrogène. On peut mesurer log P expérimentalement pour un composé donné sans et avec le substituant X en utilisant l'équation suivante :

$$\Pi_x = \log P_x - \log P_H \quad (8)$$

Une valeur positive de π indique que le substituant est plus hydrophobe que l'hydrogène. Une valeur négative signifie que moins hydrophobe que l'hydrogène. La méthode de Rekker permet de calculer le coefficient de partage octanol/ eau. Elle consiste à décomposer la molécule en fragments à chacun desquels on attribue une lipophilie (f) appelée constante fragmentable hydrophobe. La formule générale de Rekker est donnée par :

$$\log P = \sum f + k.CM \quad (9)$$

Avec k entier et $CM = 0,219$ (l'entier k dépend du type d'interaction).

IV.3. Les propriétés « drug-like » :

La découverte de nouveaux médicaments « drug discovery » est un processus extrêmement long et fastidieux. Les différentes étapes sont illustrées de façon schématique dans la Figure 5. Au cours des phases successives, des milliers de molécules doivent être triées et sélectionnées, pour aboutir à un nombre très restreint de candidats. Pour chaque nouveau médicament, le temps passe depuis la première étape, au cours de laquelle une cible biologique pertinente dans un processus pathologique donnée est identifiée, jusqu'à la mise sur le marché d'un composé tourne autour d'une moyenne d'environ 12 à 14 ans.

Lipinski a défini un ensemble de règle (règle des 5) permettant d'estimer la biodisponibilité d'un Composé la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2 D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement: [20,21]

- Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a.
- Le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, 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.

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

La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II (consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables) des tests cliniques (essai thérapeutique). Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité. [10, 22].

Références du chapitre IV :

- [1]. Zakharov A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V., *J. Chem. Res., Toxicol*, 25, 2378, 2012.
- [2]. Edward Kerns H., Li Di., *Elsevier Science.*, 1–552, 2008.
- [3]. Thomas G., *Rev. Theor. Sci.*, 2, 289, 2014.
- [4]. David R. Bevan. QSAR and Drug Design. Department of biochemistry and Anaerobic Microbiology. Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg, VA24061-0308 USA, 2010.
- [5]. Verma R. p., Kurup A., O. Hansch, *Bio. & Med. Chem.*, 13, 237-255, 2005
- [6]. Hinchliffe A., John Wiley & Ltd UK, 2008.
- [7]. Pankaj P., Kapupara Ch. R., Matholiya A. S., Dedakiya R. D., *Int. bull. Drug. res.*, 1, 1-10, 2011.
- [8]. Wang J., Xie X. Q., Hou T., Xu X., *Fast J. Phys. Chem. A.*, 24, 111, 4443-4448, 2007.
- [9]. Madhu Y., *Bioinformation*, 7, 388-392, 2011.
- [10]. Leeson P. D., Springthorpe B., *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6, 881-90, 2007.
- [11]. Smith D. A., Van de Waterbeemd H., Walker D. K., Wiley Int. Science, *drug design. Weinheim: Wiley-VCH*; 2006.
- [12]. Faller B., Wohnsland F., *Physicochemical and Computational Strategies*, Wiley-HCA, Zurich, 257–273. 2001.
- [13]. Van de Waterbeemd H., *Physicochemical and Computational Strategies*, Wiley-HCA, Zurich pp. 499–511, 2001.
- [14]. Leo A., Hansch C., Elkins, *D. Chem. Rev.*, 71, 525-526, 1971.
- [15]. Sangster J., *J. phys. Chem. Ref. Data*, 18, 1113-1116, 1989.
- [16]. Smith R. N., Hansch C., Ames M.M., *J. Pharm. Sci.*, 64, 599–606, 1975.
- [17] Toon S., Rowland M., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 225, 752–763, 1983.
- [18] Martin Y.C., Hansch C., *J. Med. Chem.*, 14, 777 – 779, 1971.
- [19] Hansch C.; Fujita T., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616-1626, 1964.
- [20] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Drug. Deliv. Rev.*, 23, 3–25, 1997.

[21] Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.***4**, 17,2012.

[22] G. Vistoli, A. Pedretti, B. Testa, *Drug. Discov. Today.*, **13**, 285,2008.

Chapitre v : Applications, résultats et discussions

V.1. Analyse conformationnelle des composés antioxydants :

V.1.1. Introduction :

La stabilité, la réactivité et les effets physiologiques des antioxydants sont couramment reliés à leur famille, la nature de leurs substituants et à leur structure moléculaire (géométrie). Afin de corréliser avec plus de précision les données expérimentales sur les activités avec la structure des molécules et de quantifier ces relations, des études théoriques ont été entreprises par modélisation moléculaire. En effet, la modélisation moléculaire des antioxydants par mécanique quantique permet d'accéder de nombreuses propriétés moléculaires. A travers ces méthodes de modélisation moléculaire plusieurs paramètres peuvent être obtenus :

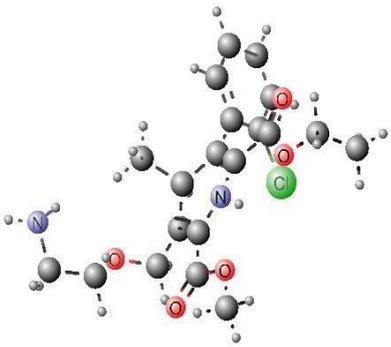
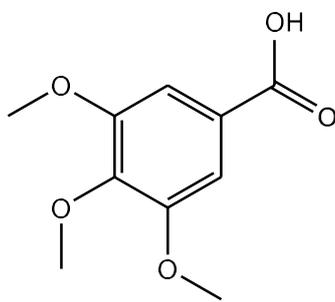
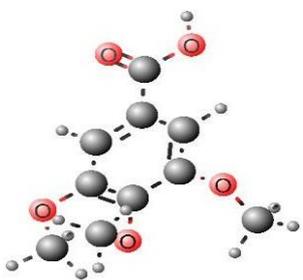
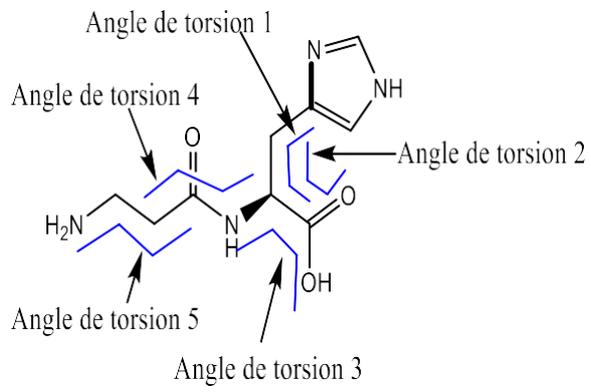
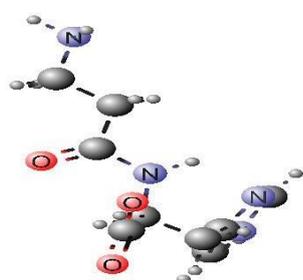
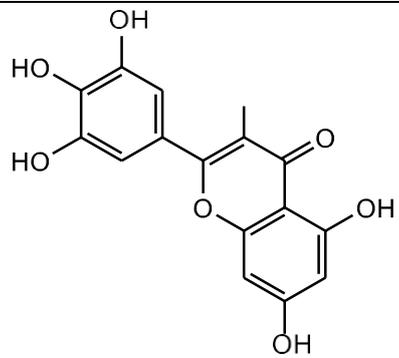
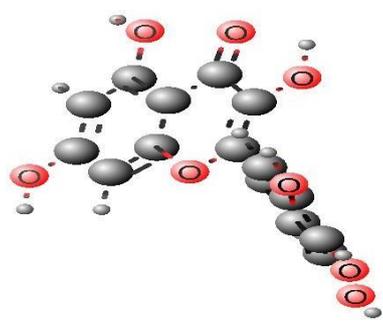
- ✓ Paramètres structuraux de la molécule : longueurs de liaison, angles de valence, angles de torsion, liaisons hydrogènes,
- ✓ Paramètres énergétiques : enthalpie de formation,
- ✓ Paramètres stériques : volume et surface moléculaires, réfraction moléculaire.
- ✓ Paramètres hydrophobiques : $\log P_n$ -octanol/eau.
- ✓ Paramètres électroniques : énergies et délocalisation des orbitales (HOMO, LUMO), électronégativité (χ), électroaffinité (EA),
- ✓ La HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), c'est la dernière orbitale moléculaire occupée dans un système à couches fermées.
- ✓ La LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), c'est la première orbitale moléculaire inoccupée dans un système à couches fermées.

V.1.2. Etude conformationnelle :

Les structures d'antioxydants, obtenues après minimisation sont regroupées dans la figure 12.

Pour relier la structure des antioxydants à leur activité, une analyse conformationnelle de ces molécules a été souvent réalisée. Cette étape permet de déterminer la structure la plus stable.

L'analyse conformationnelle des composés organiques hétérocycliques a été effectuée par rotation de la liaison entre les angles dièdres des liaisons acycliques (angle dièdre θ). D'après ce travail, les composés 4 et 2 possèdent une structure plane. Par contre les composés 1,3 et 5 possèdent une structure perpendiculaire $\theta = 90^\circ$ (Voir figure 12).

	 <p style="text-align: center;">Conformer 1</p>
	 <p style="text-align: center;">Conformer 2</p>
	 <p style="text-align: center;">Conformer 3</p>
	 <p style="text-align: center;">Conformer 4</p>

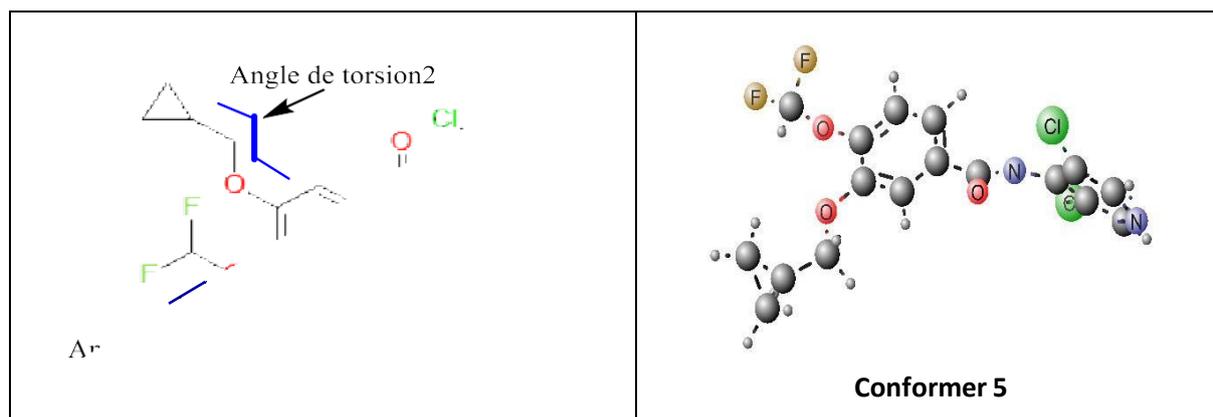


Figure 12 : La conformation la plus stable et les angles de torsions des composés antioxydants

V.2. Approche de la réactivité chimique des composés antioxydants :

V.2.1. Introduction.

Les antioxydants sont des composés organiques hétérocycliques importants en raison de leurs activités biologiques. Une série des composés :

- **Le Roflumilast** .(Composé 5).
- **La Myricétine**.(Composé 4).
- **La L-Carnosine** .(Composé 3).
- **L'acide Gallique**.(Composé 2).
- **L'Amolodique**.(Composé 1).

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à L'étude de leur réaction de substitution [1], vue que ces systèmes sont très riches en électrons. Cette étude a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales :

- La première est d'ordre global : Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres ?
- La deuxième est d'ordre local : Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres ?

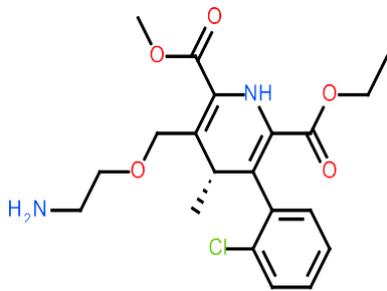
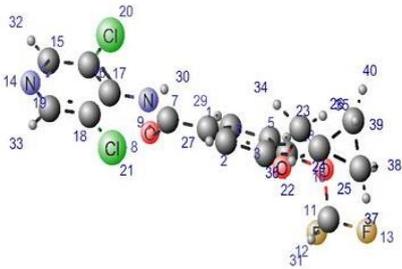
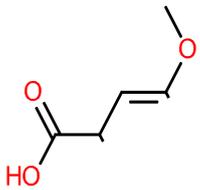
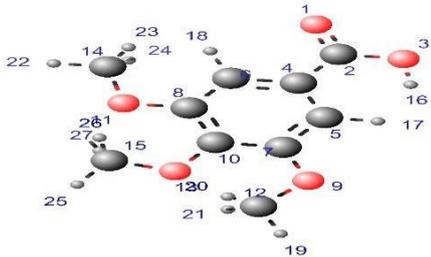
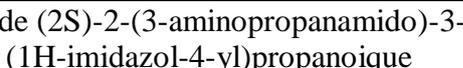
Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique.

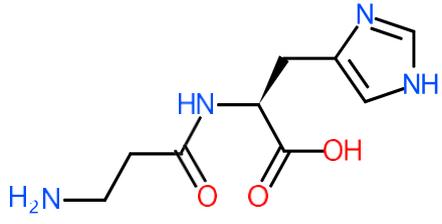
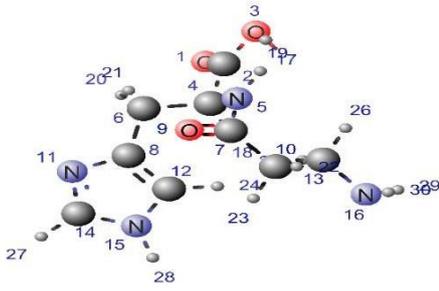
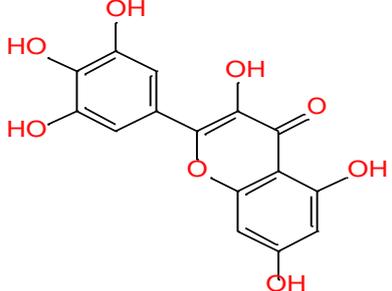
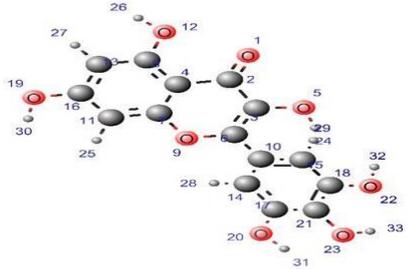
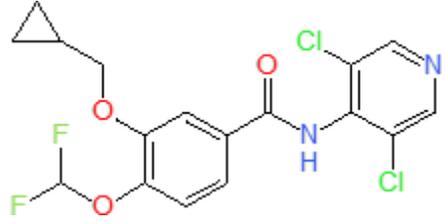
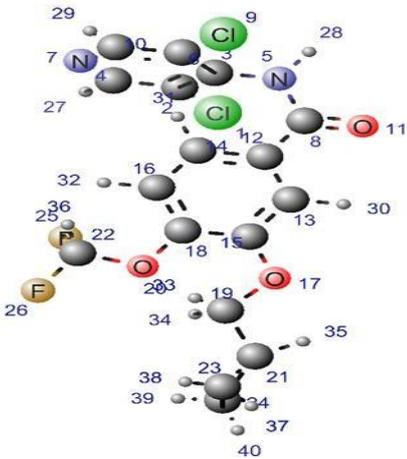
Ces médicaments présentent diverses propriétés pharmacologiques, telles que l'antagoniste des récepteurs de la progestérone, avec des activités antitumorales, antivirales, antithrombotiques, antimycobactériennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

et hypolipidémiques. L'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques a montré que certains de ces composés présentent une activité biologique intéressante. [2,3] Dans la suite de ce travail, nous prévoyons d'étudier théoriquement en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) ainsi que l'analyse de QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), afin de mettre en évidence les relations structure-réactivité de ces dérivés, et d'aider enfin à conception des molécules ayant la meilleure activité anti-inflammatoire (une CI50 faible). [4, 5, 6]. Les structures des antioxydants sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 06 : Les structures moléculaires des antioxydants utilisés avec la numérotation des atomes.

Composés	Structure 2D (nomenclature IUPAC)	Structure 3D
1	<p>[(4S)-5-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-3-(2-chlorocyclohexyl)-6-[hydroxy(méthoxy)méthyl]-4-méthylpiperidin-2-yl](éthoxy)méthanol</p>  <p>The 2D structure shows a piperidine ring with a methyl group at position 4, a (2-aminoethoxy)methyl group at position 5, a (2-chlorocyclohexyl) group at position 3, and a (1-hydroxyethoxy)methyl group at position 2. The piperidine nitrogen is highlighted in blue.</p>	<p>Conformer 1</p>  <p>The 3D model shows the spatial arrangement of atoms in the molecule, with atoms numbered from 1 to 40. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, nitrogen atoms are blue, and chlorine atoms are green.</p>
2	<p>Acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque</p>  <p>The 2D structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1 and three methoxy groups (-OCH₃) at positions 3, 4, and 5.</p>	<p>Conformer 2</p>  <p>The 3D model shows the spatial arrangement of atoms in the molecule, with atoms numbered from 1 to 27. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, and hydrogen atoms are white.</p>
3	<p>Acide (2S)-2-(3-aminopropanamido)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoïque</p>  <p>The 2D structure shows a propanoic acid chain with an imidazole ring at position 3 and a 3-aminopropanamide group at position 2.</p>	<p>Conformer 3</p>  <p>The 3D model shows the spatial arrangement of atoms in the molecule, with atoms numbered from 1 to 27. Carbon atoms are grey, oxygen atoms are red, nitrogen atoms are blue, and hydrogen atoms are white.</p>

		
4	<p>3,5,7-trihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one</p> 	<p>Conformer 4</p> 
5	<p>3-(cyclopropylméthoxy) -N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluorométhoxy)benzamide</p> 	<p>Conformer 5</p> 

La prédiction théorique de diverses propriétés parmi leurs propriétés biologiques nécessite souvent des calculs précis *ab initio* et DFT [4-7]. La compréhension des processus et phénomènes fondamentaux de la chimie du médicament et de la conception des médicaments reposent sur le calcul de descripteurs pertinents capables de mettre en évidence des relations quantitatives structure-activité. [8] Les descripteurs moléculaires de base, tels que le log P (coefficient de partage), le poids moléculaire (MW), les accepteurs et les donneurs de liaisons hydrogène dans une molécule, peuvent caractériser les

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

propriétés moléculaires telles que la perméabilité de la membrane et la biodisponibilité orale.

En utilisant ces propriétés moléculaires, Lipinski et al. Introduit une règle bien connue pour la conception de médicaments. [9] La « règle de cinq » de Lipinski avec des paramètres tels que l'efficacité lipophile (LipE) s'est révélée être un outil utile dans le processus de sélection des médicaments pour les médicaments par voie orale. [10,11].

Dans ce travail, deux séries de dérivés d'hétérocycliques sont étudiées pour leurs propriétés physico-chimiques liées à leur activité biologique. Dans ce but, des calculs DFT ont été effectués pour estimer les écarts d'énergie HOMO-LUMO, le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), l'indice d'électrophilicité (ω), l'indice de nucléophilie (N), le potentiel chimique (μ), la dureté (η) et la mollesse (S) des dérivés de molécules considérées. La détermination de leurs surfaces optimisées du potentiel électrostatique moléculaire (MEP), afin de caractériser l'influence des différents groupes de substitution, a également été effectuée. Enfin, une étude a été réalisée sur les propriétés QSAR et de ressemblance de médicaments de la série de molécules considérée. [12].

V.2.2. Détails de calcul.

Le programme Gaussian 09, le logiciel HyperChem 8.0.7 ont été utilisés pour tous les calculs présentés en phase gazeuse dans ce travail. [13-14] Dans un premier temps, les géométries des dérivés de d'hétérocycliques considérées ont été entièrement optimisées au niveau B3LYP / 6-31G

(d) à l'aide du progiciel Gaussian 09. [5, 13,15] Dans la Littérature, la fonctionnelle de DFT/B3LYP est largement utilisée pour présenter des résultats fiables concernant les propriétés à l'état fondamental des molécules organiques. Les calculs de modes de vibration normaux effectués à l'aide des géométries optimisées ont conduit à des fréquences réelles indiquant que ces géométries sont des minimums sur les surfaces d'énergie potentielle. Ensuite, des calculs de NBO [15-16] ont été effectués, ainsi que le calcul de différents indices de réactivité chimique au même niveau théorique. Dans le cas des calculs de NBO, l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ associée à une paire d'orbitales naturelles donneur (i) et accepteur (j) est donnée par:

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i F(i, j)^2 / (\epsilon_j - \epsilon_i)$$

Où $F(i, j)$ est l'élément de matrice de Fock correspondant, q_i est l'occupation orbitale du donneur et ϵ_i, ϵ_j est l'énergie orbitale.

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

Enfin, afin de sélectionner les composés optimaux, HyperChem (version 8.0.6) a été utilisé en permettant d'évaluer plusieurs propriétés couramment utilisées dans les études QSAR.

V.2.3. Résultats et discussion

V.2.3.1. Analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO).

Le gap HOMO-LUMO est un facteur déterminant en chimie quantique ; il permet de caractériser la stabilité d'une molécule alors que ces orbitales moléculaires frontières jouent un rôle important dans la prédiction de la réactivité chimique d'une molécule. [17,18]. Les molécules présentant un faible écart énergétique HOMO-LUMO pourraient subir des distorsions afin d'augmenter cet écart. Les résultats des descripteurs calculés par DFT (tableau 7) sont : les énergies HOMO et LUMO, l'énergie d'ionisation estimée (I) et l'affinité électronique (A), la dureté (η) et le potentiel chimique (μ), respectivement, donnés par la formule suivante:

$I = - E_{\text{HOMO}}$	(1)
$A = - E_{\text{LUMO}}$	(2)
$\eta = (-E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$	(3)
$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}) / 2$	(4)

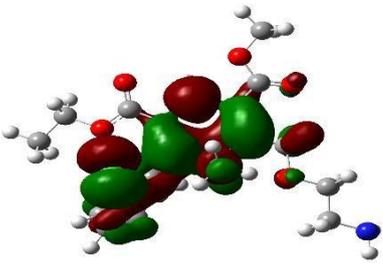
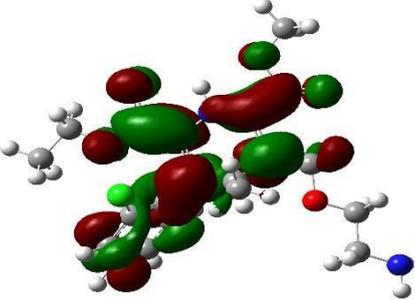
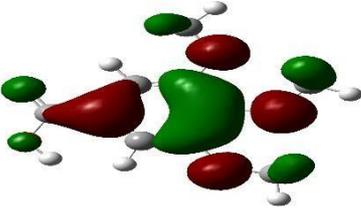
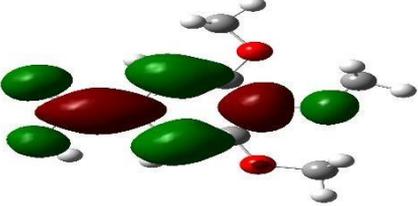
CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau 07 : Énergies, Énergies HOMO et LUMO, potentiels chimiques électroniques μ , duretés globales η , indices d'électrophilie ω , indices de nucléophilie N des composés 1,2,3,4 et 5 utilisés au moyen de DFT/B3LYP // 6-31+ G (d) en phase gazeuse

Composé s	E (Hartree)	E (Kcal)	E_{HOMO} (ev)	E_{LUMO} (ev)	ΔE_{Gap} (ev)	S (ev)	η (ev)	μ (ev)	ω (ev)	A (ev)	I (ev)	χ	N
1	-1722.982223	-1067400.35	-0.29857	-0.19609	-0.10248	9.75800	0.05124	-0.24733	0.59691	0.19609	0.29857	0.24733	0.0644
2	-764.3600006	-479635.900	-0.30373	-0.19093	-0.11280	8.86524	0.05640	-0.24733	0.54230	0.19093	0.30373	0.24733	0.05924
3	-796.0686313	-499533.066	-0.32645	-0.13982	-0.18663	5.35848	0.09331	-0.23313	0.29123	0.13982	0.32645	0.23313	0.03652
4	-1179.372629	-740056.325	-0.29824	-0.20597	-0.09227	5.41887	0.09227	-0.25210	0.34439	0.20597	0.29824	0.25210	0.06473
5	-2111.437420	-1324926.98	-0.29865	-0.19572	-0.10293	4.85767	0.10293	-0.24718	0.29679	0.19572	0.29865	0.24718	0.06432

$N = E_{HOMO} - E_{HOMO(TCE)}$ avec $E_{HOMO(TCE)} = -0.36297\text{eV}$ calculée par DFT /B3LYP6-31G(d)

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

Composés	FMO (HOMO)	FMO (LUMO)
1		
2		

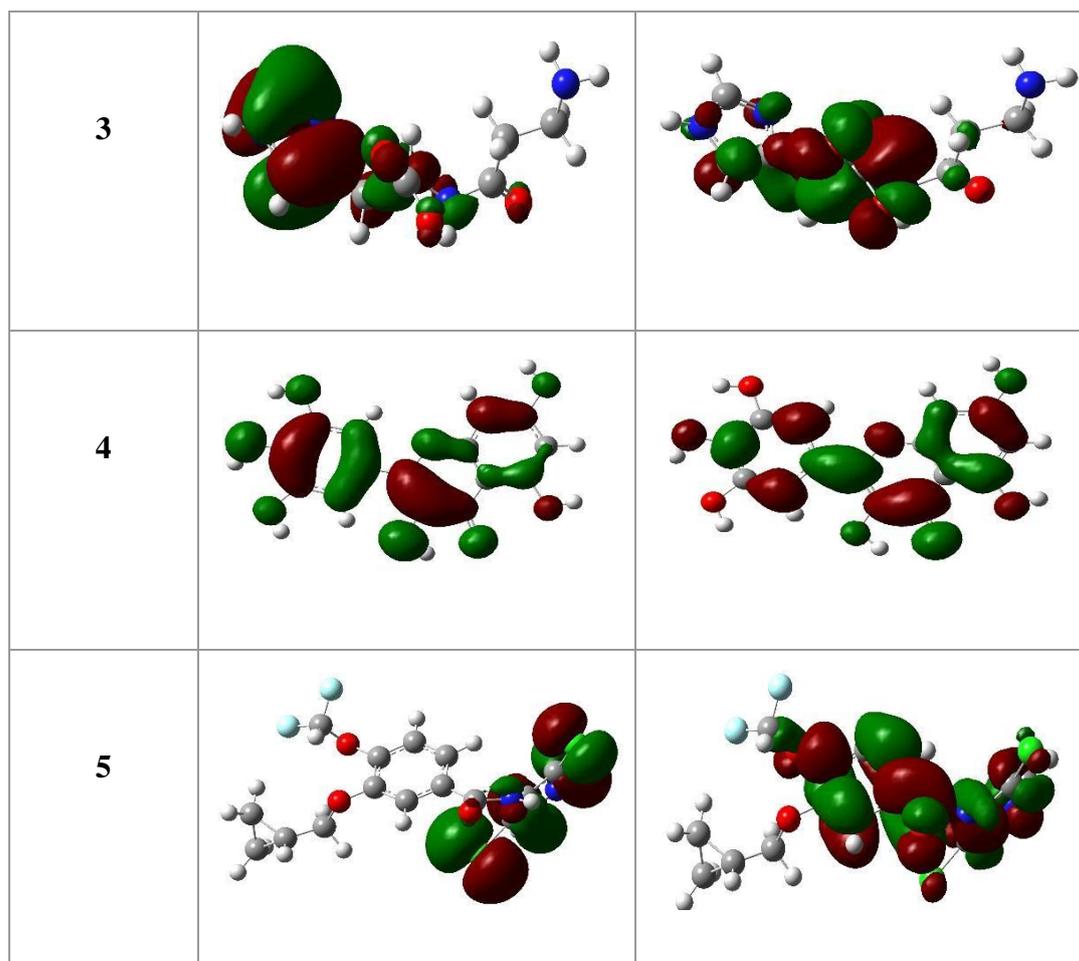


Figure 13 : Représentation des orbitales HOMO et LUMO

Comme on pouvait s'y attendre, ils sont très similaires, en particulier les HOMOs; ces OM frontaliers présentent un caractère π , la HOMO étant principalement localisée sur la partie donneuse de la molécule comprenant le groupe phényle et la LUMO sur l'électron dessinant la moitié de la molécule. Les surfaces potentielles électrostatiques considérées ci-dessous indiqueront plus précisément les sites riches ou pauvres en électrons des molécules.

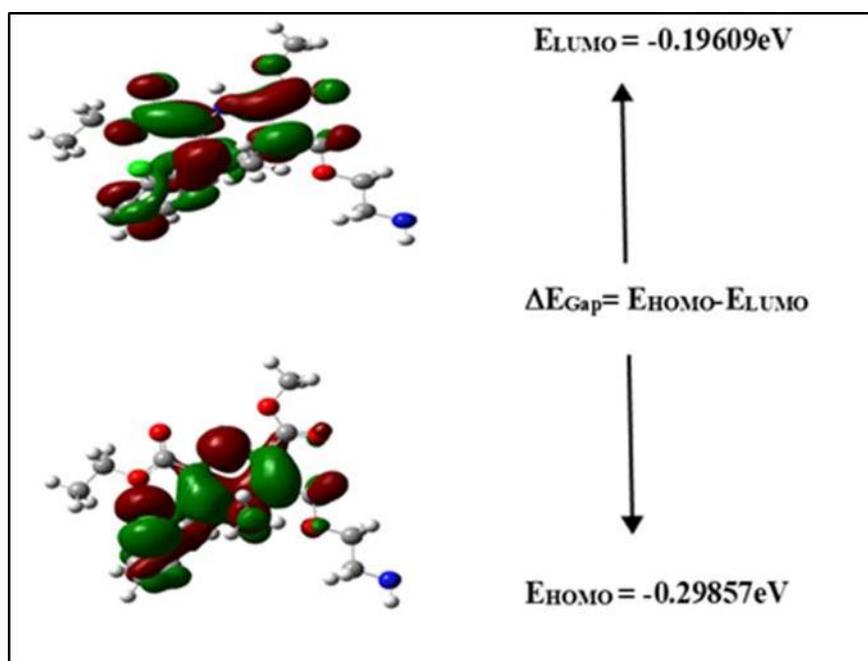


Figure 14 : L'écart d'énergie (ΔE) obtenu par la méthode DFT (6-31G (d) du composé **1**.
Les couleurs des atomes sont gris pour le carbone, bleu pour l'azote, rouge pour l'oxygène, jaune pour le soufre et blanc pour les atomes d'hydrogène.

V.2.3.2. Orbitales naturelles de liaison (NBO) :

L'analyse NBO prend en compte les interactions possibles entre les orbitales naturelles du donneur (i) et de l'accepteur (j). [15-16] L'énergie de stabilisation correspondante $E^{(2)}$ est calculée à l'aide de la théorie de perturbation. Cette énergie est associée à une délocalisation électronique entre l'orbitale des donneurs et l'orbitale des accepteurs ; des valeurs E^2 élevées indiquent une forte interaction stabilisante entre ces orbitales. Les résultats obtenus pour les énergies de stabilisation reportées dans le tableau 8.

Tableau 8: Energies $E^{(2)}$ (kcal/ mol) de perturbation du Seconde ordre estimées par NBO interactions donneur-accepteur en phase gazeuse.

2			1		
Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	$E^{(2)}$ kcal/mol	Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	$E^{(2)}$ kcal/mol
$\pi C_4 - C_5$	$\pi^*O_1 - C_2$	19.58	$\pi C_2 - C_3$	$\pi^*C_4 - C_7$	21.39
$\pi C_4 - C_5$	$\pi^*C_6 - C_8$	17.31	$\pi C_2 - C_3$	$\pi^*C_5 - C_8$	19.19
$\pi C_4 - C_5$	$\pi^*C_7 - C_{10}$	19.87	$\pi C_4 - C_7$	$\pi^*C_2 - C_3$	20.75

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

$\pi C_6 - C_8$	$\pi^* C_4 - C_5$	19.10	$\pi C_4 - C_7$	$\pi^* C_5 - C_8$	20.43
$\pi C_7 - C_{10}$	$\pi^* C_6 - C_8$	20.11	$\pi C_5 - C_8$	$\pi^* C_2 - C_3$	21.82
n LP O₁	$\pi^* C_2 - O_3$	33.80	$\pi C_5 - C_8$	$\pi^* C_4 - C_7$	21.60
n LP O₉	$\pi^* C_7 - C_{10}$	30.46	n LP O₁₇	$\pi^* C_{12} - O_{18}$	30.55
n LP O₁₁	$\pi^* C_6 - C_8$	27.60	n LP O₁₈	$\pi^* C_{12} - O_{17}$	51.58
n LP O₁₃	$\pi^* C_7 - C_{10}$	25.75	n LP O₂₀	$\pi^* C_{14} - O_{21}$	33.04
$\pi^* C_7 - C_{10}$	$\pi^* C_4 - C_5$	229.66	n LP O₂₁	$\pi^* C_{12} - O_{18}$	46.24
$\pi^* C_7 - C_{10}$	$\pi^* C_6 - C_8$	266.30	$\pi^* C_2 - C_3$	$\pi^* C_{12} - O_{17}$	254.73
			$\pi^* C_{12} - O_{17}$	$\pi^* C_{14} - O_{21}$	40.97
3			4		
Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	E⁽²⁾ kcal/mol	Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	E⁽²⁾ kcal/mol
n LP O₁	$\pi^* C_2 - O_3$	34.29	$\pi C_3 - C_6$	$\pi^* O_1 - C_2$	20.82
n LP O₁	$\pi^* C_2 - C_4$	21.19	$\pi C_4 - C_7$	$\pi^* O_1 - C_2$	30.01
n LP O₃	$\pi^* O_1 - C_2$	42.84	$\pi C_4 - C_7$	$\pi^* C_8 - C_{13}$	24.68
n LP N₅	$\pi^* C_7 - O_9$	41.02	$\pi C_8 - C_{13}$	$\pi^* C_{11} - C_{16}$	25.82
n LP O₉	$\pi^* N_5 - C_7$	26.43	$\pi C_{10} - C_{14}$	$\pi^* C_{17} - C_{21}$	22.32
n LP O₉	$\pi^* C_7 - C_{10}$	20.33	$\pi C_{11} - C_{16}$	$\pi^* C_4 - C_7$	26.57
n LP N₁₅	$\pi^* C_8 - C_{12}$	31.10	$\pi C_{15} - C_{18}$	$\pi^* C_{10} - C_{14}$	18.87
n LP N₁₅	$\pi^* N_{11} - C_{14}$	47.60	$\pi C_{17} - C_{21}$	$\pi^* C_{15} - C_{18}$	22.74
$\pi^* N_{11} - C_{14}$	$\pi^* C_8 - C_{12}$	65.87	n LP O₁	$\pi^* C_2 - C_4$	19.39
			n LP O₉	$\pi^* C_3 - C_6$	25.92
			n LP O₉	$\pi^* C_4 - C_7$	32.33
			n LP O₂₃	$\pi^* C_{17} - C_{21}$	23.62
			$\pi^* O_1 - C_2$	$\pi^* C_3 - C_6$	130.42
5					
Donneur NBO (i)	Accepteur NBO (j)	E⁽²⁾ kcal/mol			
$\pi C_2 - C_4$	$\pi^* C_3 - C_6$	23.29			
$\pi C_3 - C_6$	$\pi^* N_7 - C_{10}$	25.73			
$\pi N_7 - C_{10}$	$\pi^* C_2 - C_4$	28.23			
$\pi C_{12} - C_{14}$	$\pi^* C_3 - C_{15}$	20.22			
$\pi C_{12} - C_{14}$	$\pi^* C_{16} - C_{18}$	19.95			
$\pi C_{13} - C_{15}$	$\pi^* C_{16} - C_{18}$	21.43			
$\pi C_{16} - C_{18}$	$\pi^* C_{12} - C_{14}$	19.58			
$\pi C_{16} - C_{18}$	$\pi^* C_{13} - C_{15}$	19.00			
n LP N₅	$\pi^* C_3 - C_6$	19.58			
n LP N₅	$\pi^* C_8 - O_{11}$	37.53			
n LP O₁₁	$\pi^* N_5 - C_8$	27.49			
$\pi^* C_3 - C_6$	$\pi^* C_2 - C_4$	216.04			
$\pi^* C_3 - C_6$	$\pi^* N_7 - C_{10}$	296.20			
$\pi^* C_{12} - C_{14}$	$\pi^* C_8 - O_{11}$	109.97			

*** E(2) : Énergie de stabilisation.

E(j)-E(i) : Différence d'énergie entre donneur (i) et accepteur (j) des orbitales NBO.

F(i,j) : Élément de la matrice de Fock entre les orbitales NBO (i) et (j).

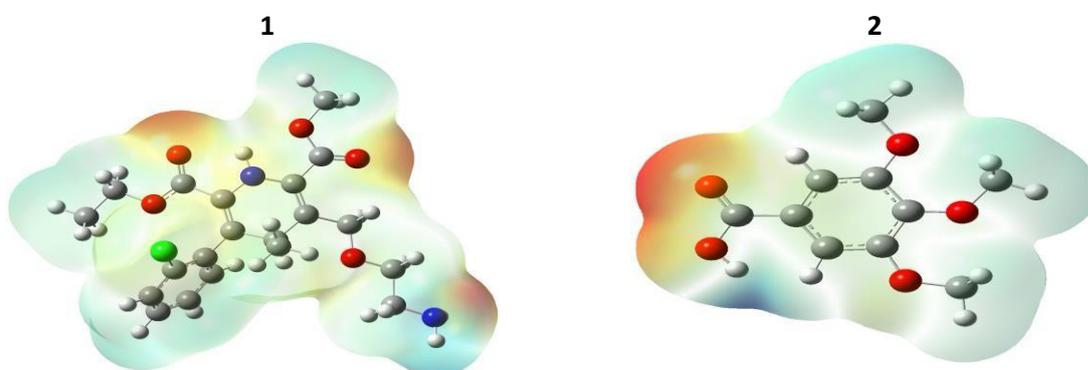
L'analyse d'orbitale naturelle de liaison donne des informations sur la liaison intra et intermoléculaire, les interactions entre les liaisons et fournit des indications pour étudier le transfert de charge dans les systèmes moléculaires. Les calculs NBO ont été effectués en utilisant le programme NBO [20] implémenté dans le logiciel Gaussian09. Une analyse NBO a

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

été réalisée sur la molécule étudiée par le niveau de calcul B3LYP/6-31G(d, p) afin d'élucider l'hybridation intramoléculaire et la délocalisation de la densité électronique au sein de la molécule.

V.2.3.3. Surfaces à potentiel électrostatique moléculaire (MEP) :

Parmi les descripteurs permettant des corrélations entre la structure moléculaire et les propriétés physico-chimiques des molécules, on peut utiliser les potentiels électrostatiques moléculaires (MEP) qui distinguent les zones riches en électrons (sites d'une attaque électrophile) de celles pauvres en électrons (attaque nucléophile). [21,22] MEP des deux espèces. [23] le MEP de 1, 2, 3, 4 et 5 sont affichés sur la Figure 15.



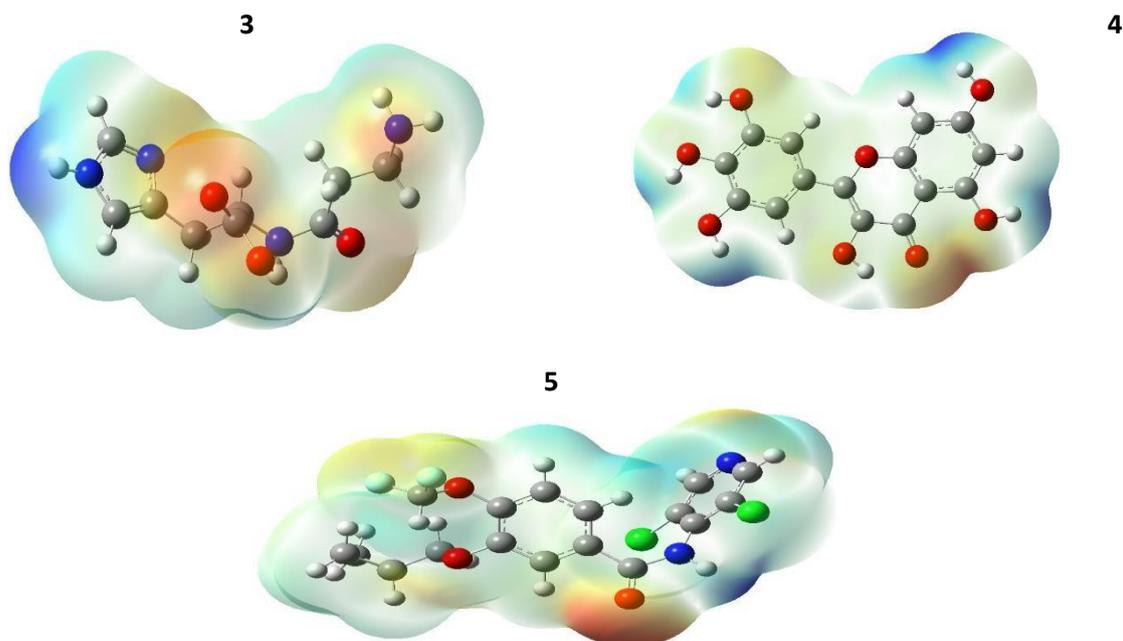


Figure 15 : Potentiel électrostatique moléculaire (MEP) de (1),(2),(3),(4) et de (5) en phase gazeuse.

Les couleurs des atomes sont gris pour le carbone, bleu pour l'azote, rouge pour l'oxygène, jaune pour le soufre et blanc pour les atomes d'hydrogène.

Les MPEs sont des outils utiles pour prédire les processus biologiques, en particulier les sites d'attaque électrophile ou nucléophile par un réactif. Sur la figure 15, les différentes amplitudes du MEP sont données par différentes couleurs, comme suit : rouge <orange <jaune <vert <bleu. [24]

V.3. Etude qualitative de la relation structure-activité des séries antioxydants.

V.3.1. Introduction :

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR) [25-26]. QSAR sont des tentatives pour corrélérer entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de drogue. La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments. Les biologistes utilisent des données de propriété pour optimiser les essais biologiques, des véhicules de dosage, et dans les voies *in vivo* de l'administration. Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique [27,28]. Le terme drogue comme capture l'idée que certaines propriétés des composés sont plus avantageuse appréciée en devenant leurs produits médicamenteux réussis. Le terme est devenu couramment utilisé en suivant le travail essentiel de Lipinski et ses collègues [27]. Leur travail a examiné les propriétés structurelles qui influent sur les propriétés physicochimiques de la solubilité et de la perméabilité et leur effet sur l'absorption du médicament. Le terme propriété drug-like a élargi et a été lié à toutes les propriétés qui affectent ADME / Tox.

Dans cette étude, nous faisons intervenir les résultats obtenus dans l'évaluation des propriétés antioxydantes des composés.

Dans ce modèle, nous avons incorporé dans un premier temps l'ensemble des composés pour lesquels nous avons déterminé une IC50. Ces composés sont le Roflumilast, l'Amlodipine, l'acide Gallique, le L-Carnosine et la Myricines et ses dérivés soit au totale 5 composés. Donc, l'objectif de ce travail était de corrélérer l'activité antioxydante des 5 composés, à des variables d'ordre stériques, hydrophobiques et électrostatiques..

Dans les méthodes QSAR, on associe les descripteurs structurels ou les propriétés d'une série de composés à leurs activités biologiques. Pour notre travail, l'approche QSAR sera utilisée pour comparer les propriétés des séries des antioxydants se différenciant par contenant deux ou plusieurs des groupes fonctionnels suivants, sachant que ces molécules pourraient présenter une activité biologique. [25,29] Certaines propriétés physico-chimiques ont été calculées à l'aide de HyperChem 8.07 (Surface, volume, polarisabilité, réfractivité et hydratation, énergie et masse) et d'autres à l'aide de la base de données [Surface polaire TPSA,

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

Nombre de liaisons rotatives nrotb, nON des accepteurs d'hydrogène (atomes d'O, N) et nHNH des donneurs d'hydrogène (groupes OH, NH)]. La structure des différents dérivés à étudier est donnée dans la figure 1 représente la structure dans l'espace de l'un de ces dérivés, à savoir les composés antioxydants (1, 2, 3, 4 et 5).

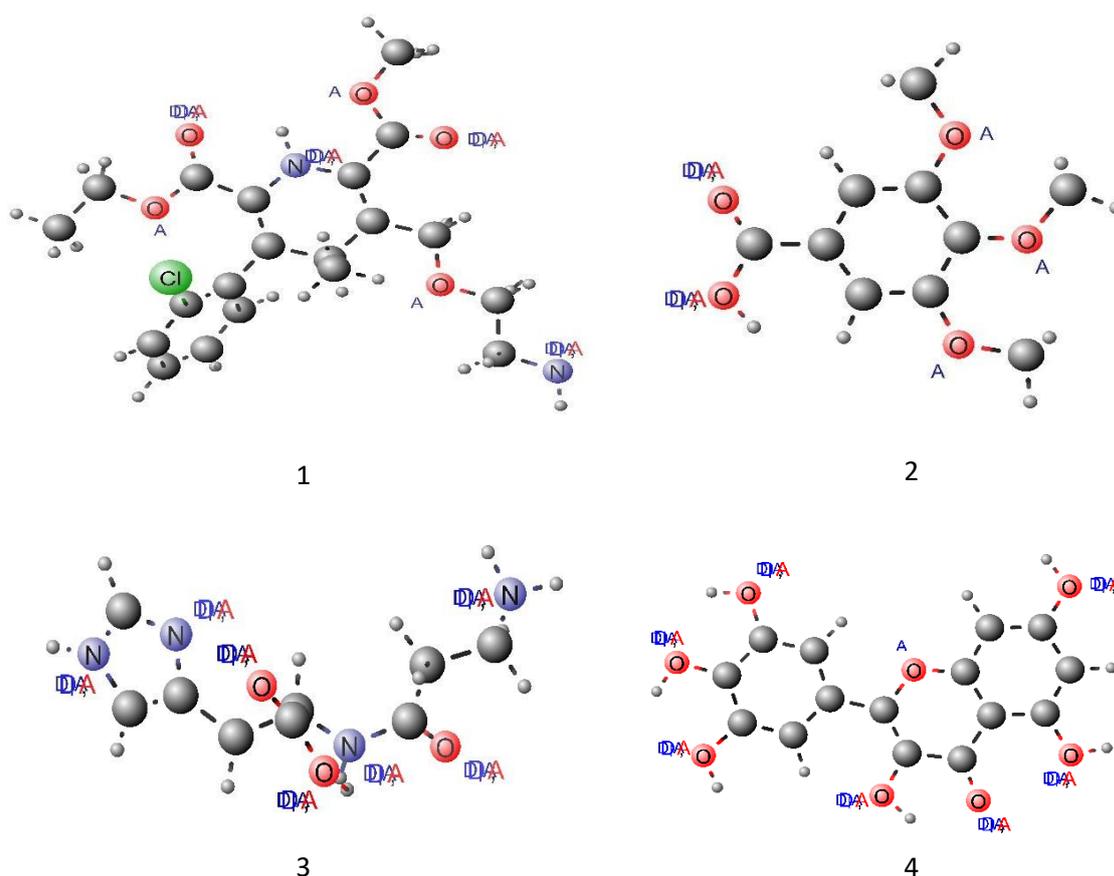
V.3.2. Etude des propriétés QSAR de la série des cinq molécules bioactives des antioxydants

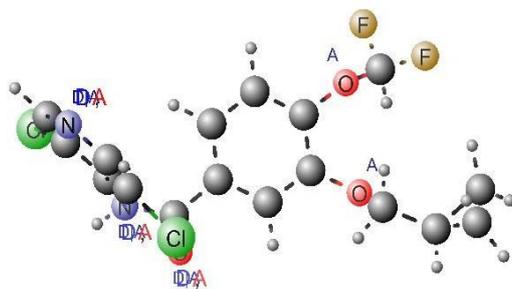
La prise en compte des volumes moléculaires dans les études QSAR est essentielle car elle permet de déterminer les caractéristiques de transport des molécules (en relation avec l'absorption intestinale ou la pénétration de la barrière hémato-encéphalique). En ce qui concerne la réfractivité molaire, elle est liée au volume des molécules et aux forces de dispersion de London qui agissent dans l'interaction médicament-récepteur; c'est un paramètre stérique essentiel pour étudier l'interaction du ligand avec le récepteur. [30] La polarisabilité moléculaire détermine la capacité d'une molécule à subir des distorsions électroniques importantes pour les forces intermoléculaires. [31] La détermination de la stabilité de différentes conformations moléculaires dans les solutions aqueuses est basée sur leur énergie d'hydratation, alors que la prédiction des propriétés de transport du médicament est basée sur la surface totale de la surface polaire (TPSA). [32] Ce dernier descripteur est défini comme la somme des surfaces des atomes polaires (généralement l'oxygène, l'azote et l'hydrogène lié) dans une molécule. . [33] Les molécules dont les valeurs de TPSA sont égales ou supérieures à 140 Å² devraient présenter une faible absorption intestinale. [34] Le nombre de liaisons en rotation (nrotb) est un descripteur de la biodisponibilité orale des médicaments; il mesure la flexibilité moléculaire. [35] Les liaisons du rotateur sont définies comme une simple liaison sans anneau, liée aux charges sans hydrogène. . Les descripteurs QSAR calculés sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9. Descripteurs QSAR des dérivés antioxydants en phase gazeuse.

Antioxydants	Masse	Surface Å ²	Volume Å ³	Polarisabilité Å ³	Réfractivité Å ³	ΔG_{Hyd} (Kcal/mol)	TPSA	nrotb
1	408.88	591.04	1141.42	41.04	107.83	-7.99	99.89	10
2	212.20	379.28	623.65	20.41	52.21	-10.54	65.00	4
3	226.24	370.12	681.59	22.24	53.49	-19.15	121.10	6
4	318.24	372.36	778.99	29.18	77.12	-36.56	151.58	1
5	403.21	505.28	997.02	36.01	91.58	-6.34	60.46	7

Les sites d'attaque [donneurs (HBA) et accepteurs (HBA)] sont illustrés à la figure 16.





5

Figure 16 : Sites d'attaque (donneurs HBD et accepteurs HBA) des composés 1,2,3,4 et 5.

V.3.3. Détermination des propriétés médicamenteuses et calcul de l'efficacité lipophile (LipE).

Les structures de tous les antioxydants (Figure 16) ont été conçues pour être utilisées avec la version en ligne a fin de déterminer les propriétés moléculaires (nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène, poids moléculaires) (Tableau 3). Le point de comparaison entre médicaments semble être un modèle de référence souhaitable pour coder l'équilibre entre les propriétés moléculaires d'un composé qui influe sur sa pharmacodynamique et sa pharmacocinétique lors de l'analyse finale, optimise leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur excrétion (ADME) au cours de la dernière analyse dans le corps humain en tant qu'un médicament. [37] Ces paramètres permettent d'identifier l'absorption orale ou la perméabilité membranaire qui se produit lorsque la molécule considérée répond à la «règle de cinq» de Lipinski (poids moléculaire ≤ 500 Da, $\log P \leq 5$, H donneur (HBD) ≤ 5 et accepteurs H (HBA) ≤ 10). Les molécules qui ne suivent pas plus d'une de ces conditions peuvent présenter des difficultés de biodisponibilité et une probabilité élevée de surpasser la diversité de médicaments. [38] Un composé est susceptible d'être actif par voie orale s'il suit la règle de Lipinski; Cependant, il convient de signaler certains médicaments oraux ne respectant pas la règle, tels que l'atorvastatine, la cyclosporine. Le coefficient de partage Octl/eau est largement utilisé pour estimer la pénétration et la perméabilité de la membrane, notamment l'absorption gastro-intestinale, le croisement cerveau-cerveau et les corrélations avec les propriétés pharmacocinétiques. [39-40] En d'autres termes, les molécules de médicaments de bas poids moléculaire (<500) sont facilement transportées, diffusées et absorbées par rapport aux molécules lourdes. Les quantités d'accepteurs de liaisons hydrogène (atomes O et N) et de donneurs de liaisons hydrogène (NH et OH) se révèlent être critiques pour le développement de médicaments car elles ont une influence sur l'absorption et la perméation. [41]. Les composés considérés appartiennent à Lipinski et al. limite, à savoir moins (inférieur) de 10 et 5, respectivement. LipE est un paramètre impératif pour normaliser le caractère lipophile; il est utilisé pour comparer des composés de différents pouvoirs (pIC50) et lipophilicité (Log P). Par ailleurs, l'efficacité lipophile est définie comme le pIC50 (ou pEC50) qui présente un moindre intérêt que le logP du composé. [42] La puissance in vitro et la lipophilie des composés sont des paramètres importants à évaluer expliquant la recherche d'une relation équilibrée entre la puissance observée in vitro et les propriétés lipophiles des composés chimiques évalués sur la base du concept d'efficacité lipophile (LipE).). Ryckmans

CHAPITRE V : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

et al. ont rapporté que les composés de haute qualité ont des valeurs de LipE plus élevées. [43]
Les résultats des calculs relatifs à ces propriétés sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Efficacité lipophile et règle de cinq de Lipinski pour la ressemblance médicamenteuse des dérivés des antioxydants en phase gazeuse.

ntioxydants	IC50	PIC50	LipEb	cLogP	logS	MW	nON	nOHNH	n violations
1	-27.30	1.44	0.02	1.42	-3.05	408.88	7	3	0
2	-34.49	1.53	0.59	0.94	-0.68	212.20	5	1	0
3	-35.03	1.54	5.51	-3.97	-0.42	226.24	7	5	0
4	-31.48	1.50	0.35	1.15	-2.13	318.24	8	6	1
5	-28.14	1.45	-2.39	3.84	-5.26	403.21	5	1	0

- **nON - accepteur d'hydrogène (O, N)**
- **nOHNH - donneur d'hydrogène (OH, NH)**
- **nviolations: nombre de paramètre de violation**
- **^apIC50= -log IC50, IC50 activité anti-inflammatoire**
- **^bLipE= pIC50– c LogP**
- **^cCalculer par HyperChem programme**

Références du chapitre V :

- [1]. Zakharov A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V., *J. Chem. Res.*, Toxicol,25, 2378,2012.
- [2]. Benaamane N., Kolli N.B., Bentarzi Y., Hammal L., Geronikaki A., Eleftheriou P., Lagunin A., *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 3059-3066, 2008.
- [3]. Benaamane N., Kolli N.B., Geronikaki A.A., Eleftheriou Phaedra T., Kaoua R., Boubekeur K., Hoffman P., Chaudhaery S.S., Saxena AK, *ARKIVOC*, 2: 69-82, 2011.
- [4]. Koch W., Holthausen M. C., *A Chemist's guide to density functional theory*, Ed. Wiley-VCH, 2000.
- [5]. Fiolhais C., Nogueira F., Marques M (eds.), *A Primer of Density Functional Theory*,Springer - Verlag Berlin Heidelberg, New York, pp. 218-256, 2003.
- [6]. Hansch C.; Fujita T., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616-1626, 1964.
- [7]. Surpateanu G.G., Vergoten G., Surpateanu G., *J. Mol. Struct.*, 526 : 143-150, 2000.
- [8]. HannKeseru M.M., *Nat G.M., Rev. Drug. Discov.*, 11: 355-365, 2012.
- [9]. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Drug. Deliv. Rev.*, 23,3–25,1997.
- [10]. Leeson P.D., Springthorpe B., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 6: 881–890, 2007.
- [11]. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 46: 3-26, 2001.
- [12]. Haddadi Z., Meghezzi H., Amar A., Boucekkine A., Bennamane N., Nedjar-Kolli B., Belaid S., Kerassa A., *J. T. C. C.*,18:1-15, 2019.
- [13]. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., heeseman J.R.,Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Jr. Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.,

- Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., Gaussian 09, Gaussian Inc, Wallingford C.T., 2009.
- [14].
- [15]. Becke A.D., J. Chem. Phys., 98, 5648, 1993.
- [16]. Venkatesh G., Govindaraju M., Vennila P., Kamal C., J.Theor.Comput.Chem., 15:1650007, 2016.
- [17]. Ebenso E.E., Arslan T., Kandemirli F., Love I., Ogretir C., Saracoglu M., Umoren S.A., Int. J .Quantum. Chem., 110: 2614-2636, 2010.
- [18]. Rezania J., Behzadi H., Shockravi A., Ehsani M., Akbarzadeh E., J. Mol .Struct., 1157:300-305, 2018.
- [19]. Haddadi Z., Meghezzi H., Kaoua R., Kolli N.B., *I.J.P.C.B.S.*, **3**: 470-479, 2013.
- [20]. E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E.Carpenter, F. Weinhold, NBO 3.1.ed.; theoretical Chemistry Instituten, University of Wisconsin, Madison, WI, **1996**.
- [21]. Alkorta I., Perez J.J., Int .J. Quantum. Chem., 57: 123-135, 1996.
- [22]. Pathak R.K., Gadre S.R., J. Chem. Phys., 93: 1770-1774, 1990.
- [23]. Salah T., Belaidi S., Melkemi N., Daoud I., Boughdiri S., J. Theor. Comput. Chem., 15:8-10, 2016.
- [24]. Zhi H., Zheng J., Chang Y., Li Q., Liao G., Wang Q., Sun P., J. Mol. Struct., 1090: 199-205, 2015.
- [25]. S. Belaidi; M. Mellaoui, *Organic Chemistry International*. (2011) 7.
- [26]. S. Belaidi; Z. Almi; D. Bouzidi, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 11 (2014) 1.
- [27]. C. Lipinski; F. Lombardo; B. Dominy; P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64, Supplement (2012) 4.
- [28]. R. Borchardt; E. Kerns; C. Lipinski; D. Thakker; B. Wang, Scientific, educational and communication issues associated with integrating and applying drug-like properties indrug discovery. (2004) 451.

- [29]. S. Belaidi; N. Melkemi; D. Bouzidi, *International Journal of Chemical Research*. 4 (2012) 134.
- [30]. Hansch C.A., *Acct. Chem. Res.*, 2: 330-232, 1969.
- [31]. Wang J., Xie X.Q., Hou T. , Xu X., *J. Phys. Chem A*, 24: 4443-4448, 2007.
- [32]. Bodor N., Shim C.K., *J. Am .Chem. Soc.*,111:3783-3786, 1989.
- [33]. Ertl P., Rohde B., Selzer P., *J. Med. Chem.*, 43:3714-3717, 2000.
- [34]. Viswanadhan V.N., Ghose A.K., Revankar G.R., Robins R.K., *J. Chem. Inf. Comput.*, 29: 163-172, 1989.
- [35]. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D., *J. Med.Chem.*, 45: 2615-2623, 2002.
- [36]. Taherpour A.A., Shafiei F., *J. Mol. Struct .Theo .chem.*, 726: 183-188, 2005.
- [37]. Vistoli G., Pedretti A., Testa B., *Drug. Discov. Today.*, 13: 285-294, 2008.
- [38]. Smith D.A., Jones B.C., Walker D.K., *Med. Res. Rev.*, 16: 243–266, 1996.
- [39]. Winiwarter S., Bonham N.M., Ax F., Hallberg A., Lennerna's H., Karlen A., *J. Med. Chem.*, 41: 4939-4949, 1998.
- [40]. Waterbeemd H.V., Camenisch G., Folkers G., Chretien J.R., Raevsky O.A., *J.Drug. Target.*, 2: 151-165, 1998.
- [41]. Bemis G.W., Murcko M.A., *J. Med. Chem.*, 39: 2887-2893, 1996.
- [42]. Tarcsay A., Nyíri K., Keseru G.M., *J. Med. Chem.*, 55: 1252–1260, 2012.
- [43]. Ryckmans T., Edwards M.P., Horne V.A., Correia A.M., Owen D.R., Thompson L.R., Tran I., Tutt M.F., Young T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: 4406–4409, 2009.
- [44]. M. Abraham; H. Chadha; R. Leitao; R. Mitchell; W. Lambert; R. Kaliszan; A. Nasal; P.Haber, *Journal of Chromatography A*. 766 (1997) 35.
- [45]. M. Abraham; J. Gola; R. Kumarsingh; J. Cometto; W. Cain, *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 745 (2000) 103.
- [46]. R. Mannhold; G. Poda; C. Ostermann; I. Tetko, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 98 (2009) 861.
- [47]. K. Valko; C.Du; C. Bevan; D. Reynolds; M. Abraham, B. Testa, H. van de Waterbeemd, G. Folkers, & R. Guy (Eds.), (2001).

Conclusion Générale

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Notre travail est une contribution quantique à l'étude de la structure, de la réactivité chimique ainsi que les relations structures-activité des hétérocycles qui jouent un rôle important en biologie, en pharmacologie et en synthèse. Nous avons réalisé deux parties de ce travail de recherche.

Dans un premier temps, une série des antioxydants différemment a été envisagée afin de vérifier leur activité biologique. Dans l'étude des propriétés QSAR des dérivés de antioxydants, les calculs de la DFT indiquent que **L-carnosine** est plus réactif et que les autres composés est caractérisée par un indice d'électrophilicité. Le plus élevé d'où l'amolodique est un électrophile et la myricétine est un nucléophile.

Nous pouvons dire que le **3** est un accepteur d'électrons (électrophile) et le **4** est un donneur d'électrons (nucléophile) par conséquence, Il a été trouvé que le pouvoir électrophile du **3** dépend de la nature du substituant. D'autre part. Cette évaluation montre que l'attaque nucléophile se fera avec l'oxygène O₁ du composés **4**.

Nous avons entrepris notre étude a différents composés (**1,2,3,4** et **5**) et nous remarquons que le produit **5** est le plus stable avec une énergie **-2111.44 (Hartree)**. [-13,24910⁻⁴Kcal].

Le composé (**3**) devrait être le plus réactif avec le plus faible écart énergétique ΔE_{Gap} de tous les composés de l'antioxydant.

Le calcul des énergies de stabilisation données par l'analyse NBO. Les valeurs élevées des énergies E⁽²⁾ trouvées pour **1, 2, 3, 4** et **5** indiquent que les interactions impliquant les paires isolées d'hétéro-atomes jouent un rôle important dans la stabilisation de ces composés. Après l'utilisation de l'analyse MEP, nous avons arrivé à prédire les processus biologiques, en particulier la détermination les sites d'attaque électrophile ou nucléophile des composés **1, 2, 3, 4** et **5**.

Dans l'étude théorique des propriétés moléculaires des dérivés de l'antioxydant, il a été trouvé que ces composés devraient présenter une bonne perméabilité de la membrane plasmique cellulaire. En outre, ils satisfont à la «règle des cinq» de Lipinski, indiquant que ces composés n'auraient théoriquement pas de problèmes de biodisponibilité orale.

CONCLUSION GENERALE

En particulier, le **3** qui a la plus haute valeur de LipE de l'ensemble de données pourrait être considéré comme un bon candidat pour les tests biologiques.

Ensuite, les résultats de la recherche sur la relation structure-propriété (SPR) des séries des dérivés de la quercétine ont montré que les unités structurales impliquées à l'activité biologique.

Les composés **5**, **1** et **4** qui ont des valeurs plus élevées du coefficient de partage. Ces composés lipophiles pénètrent dans diverses membranes, ainsi que des tissus à haute teneur en lipides, pour arriver au site récepteur.

Le composé **5** a une énergie d'hydratation importante conduisant à une meilleure distribution de tissu.

Les propriétés moléculaires telles que la perméabilité membranaire et la biodisponibilité orale sont généralement associées à certains descripteurs moléculaires de base, tels que log P (coefficient de partition), le poids moléculaire (MW), les accepteurs et les donneurs pour la liaison hydrogène dans une molécule. En utilisant ces propriétés moléculaires, Lipinski a établi une règle controversée pour la conception des médicaments.

L'application de la règle de Lipinski sur la quercétine pour étudier ses dérivés montre que tous ces composés, théoriquement, n'auront pas de problèmes avec la biodisponibilité orale.

Enfin, des études sur la relation structure-activité quantitative (QSAR) ont été réalisées sur une série de dérivés de la quercétine comme agents anti-malaria, l'analyse de la régression linéaire multiple a été effectuée pour dériver la relation entre l'activité et la structure d'une manière quantitative.

Les résultats de nos travaux pourront également servir à l'étude des relations de structure activité qui peuvent être effectuées au moyen d'autres méthodes pour découvrir d'autres nouvelles activités biologiques dans la série étudiée.