



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

Melle ROUIZI Hayet

Sur le thème

Détermination des propriétés de quelques médicaments anti-inflammatoires par les méthodes quantiques

Soutenu publiquement le 16 juin 2022 .à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme BABA AHMED Nouria

Maître de Conférences B

Université de Tlemcen

Président

Mme CHEMOURI Hafida

Maître de Conférences A

ESSA Tlemcen

Examineur

Mr CHARIF Imad Eddine

Maître de Conférences A

Université de Tlemcen

Encadrant

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

Dédicace

Je dédie ce modeste travail ;

À mes plus cher au monde; mes parents ;

Ma mère, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices.

Mon père, pour son soutien et la confiance qu'il m'a accordé.

À mes très chères sœurs Ahlam et Salima ainsi que mon neveu Mehdi et ma nièce Eline.

À tous mes amis.

À tous ceux qui me sont chers et qui m'ont soutenu durant mon parcours

Remerciement

je tiens à remercier Dieu pour m'avoir donné le courage et la volonté d'achever le travail de ce mémoire.

Le travail présenté dans ce mémoire a été dirigé par Monsieur Imad Eddine. CHARIF Maitre de Conférences A au Département de Chimie Faculté des Sciences, Université A. Belkaïd de Tlemcen et il a été réalisé au Laboratoire de Recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen

Je tiens à remercier très sincèrement monsieur Imad Eddine CHARIF pour l'encadrement de ce mémoire et de m'avoir guidé, ainsi pour ces précieux conseils, ses orientations et son aide à la réalisation de ce modeste travail.

Je tiens également à remercier tous les membres du jury pour leur participation à la l'examination de ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à madame BABA AMHMED Nouria Maitre de Conférences B à l'université A. Belkaïd de Tlemcen, m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je remercie particulièrement madame CHEMOURI Hafida . Maitre de Conférences A à ESSA Tlemcen avoir accepté d'examiner et évaluer ce travail.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de formation du master CTC à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen pour tous ses efforts, son soutien et ses orientations durant mes études.

Enfin, un vif remerciement à tous mes enseignants qui ont contribué à cette formation et à mes collègues au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire », à tous mes ami(e)s.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	01
Bibliographie.....	04
CHAPITRE I : Synthèse Bibliographique	7
Article 1.....	7
Article 2	10
Article 3.....	14
Article 4.....	16
Bibliographie	19
CHAPITRE II: RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	20
1. Méthode de calcul	20
1. Géométries.....	20
2. Lipophilie et moment du polaire.....	20
3. Acidité	23
4. Indice de la réactivité dérivant de la DFT-conceptuelle.....	26
4.1/ Indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie.....	26
4.2/ Indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie	28
5/ Prédiction des propriétés d'absorption par la spectroscopie UV-visible.....	30
Bibliographie.....	35
CONCLUSION GENERALE	38

LISTE DES ABREVIATIONS

B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
DFT	Density Functional Theory
HF	Hartree-Fock
PCM	Polarizable Continuum Model
IEF-PCM	Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model
CPCM	Conductor Polarizable Continuum Model
SMD	Solvation Model based on Density
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
UAHF	United Atom Topological Model applied on radii optimized for the HF/6-31G(d)
UFF	United Force Field
UV	Ultrat Violet
DMSO	Dimethyl sulfoxide
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
MP	Melting Point
NPA	Natural Population Analysis
FMO	Frontier Molecular Orbital
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
IR	Infra Rouge
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire

Index des tableaux et des figures (chapitre 1)

Tableau 1: l'enthalpie libre de Gibbs des différents énantiomères	8
Tableau 2: les valeurs du coefficient de partage et du moment dipolaire calculées et expérimentales des énantiomères	8
Tableau 3: L'acidité en phase gazeuse.....	9
Tableau 4: l'énergie d'absorption et les transitions électroniques possibles	9
Tableau 5: les indices de réactivité globale n phase gazeuse et en présence du solvant utilisant l'ensemble de base 6-311++G(d,p).....	12
Tableau 6: valeurs Calculées et expérimentales de pK_a , les écarts (ΔpK_a) au niveau BLYP /6-311+G(d,p)/PCM	15
Tableau 7: Énergies libres de Gibbs en phase gazeuse, énergies de solvation et valeurs de pK_a calculées des composés de classe I sur la base du cycle thermodynamique A par différents modèles avec B3LYP/6-31G** à 298,15 K.....	18
Tableau 8: Comparaison entre les valeurs de pK_a corrélées et expérimentales pour les médicaments étudiés à 298,15 K.....	18
Figure 1: Les structures optimisées de la Rubescine D (à gauche) et de la Rubescine E (à droite) obtenues au niveau B3LYP/6-311++G(d,p)	11
Figure 2: Coefficient de corrélation (R^2) entre pK_a expérimental et calculé pour le SCR et sulfamides similaires au niveau BLYP/6-311+G(d,p)/PCM.....	15
Figure 3: Corrélation entre les valeurs expérimentales de pK_a aqueux calculée avec le modèle de solvation PCM et CPCM (cycle thermodynamique A)	17
Figure 4: Corrélation entre les valeurs expérimentales de pK_a aqueux calculée avec le modèle de solvation IEF-PCM et PCM (cycle thermodynamique B)	17
Schéma 1. Cycle thermodynamique.A.....	16
Schéma 2. Cycle thermodynamique B.....	16

Index des tableaux et des figures (chapitre 2)

Tableau 1 : coefficient de partage (log P)	22
Tableau 2 : l'acidité en phase gazeuse	23
Tableau 3 : constante d'acidité pK_a	25
Tableau 4 : les indices de réactivité globaux M062X/6-311+G(d,p) en phase gazeuse.....	27
Tableau 5 : les indices de réactivité globaux M062X/6-311+G(d,p)/SMD en phase aqueuse.....	28
Tableau 6 : les indices locaux d'électrophile et nucléophile (NPA, Parr)	29
Tableau 7 : Propriétés spectroscopiques des AINS étudiés	32
Figure 1 : Structures des composés étudiés dans cette étude.....	20
Figure 2 : Géométries optimisées en phase gazeuse au niveau M062X/6-311++G(d,p)	24
Figure 3 : Cycle thermodynamique	25
Figure 4 : Géométries optimisées en phase aqueuse au niveau M062X/6-311+G(d,p)/SMD.....	26
Figure 5 : Différentes types de transitions électroniques en UV-VIS.....	31
Figure 6 : les spectre UV-visible des AINS obtenus au niveau TD-B3LYP/6-31G(d,p)	34
Schéma 1 . Coefficient de partage	21
Schéma 2 . Numérotation des atomes de l'amfénac.....	29
Schéma 3 . Spectre électromagnétique.....	30

INTRODUCTION GENERALE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et antalgiques [1,2]. Ils sont souvent indiqués dans le traitement de la douleur postopératoire pour les chirurgies à composante inflammatoire prédominante comme la chirurgie dentaire, la chirurgie stomatologique, la chirurgie maxillo-faciale, la chirurgie orthopédique et la chirurgie oculaire [3-6]. En effet, l'inflammation postopératoire est une affection fréquente pouvant entraîner des complications importantes et pour éviter ces complications, les ophtalmologistes utilisent couramment des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En particulier, dans les processus des maladies rétiniennes angiogéniques, y compris la dégénérescence maculaire liée à l'âge [7].

De plus, 30 millions de personnes utilisent les AINS quotidiennement. Cependant, l'utilisation des AINS expose les patients à de nombreux effets indésirables par voie cutanée, digestive, hépatique, rénale, toxicité cardiovasculaire [8-10].

Dans le domaine du traitement de ces maladies, les AINS sont associés au facteur de croissance endothélial anti-vasculaire (VEGF). Cette combinaison d'AINS avec des anti-VEGF réduit significativement la charge de traitement des agents anti-VEGF. Le bromfénac, le diclofénac et l'amfénac sont les AINS couramment utilisés. Le bromfénac est l'acide 2-amino-3-(4-bromobenzoyl) phénylacétique est un AINS largement utilisé comme solution ophtalmique pour le traitement de l'inflammation et de la douleur oculaires après une chirurgie de la cataracte et des maladies inflammatoires des segments externes de l'œil. [11-12].

Schéma 1.

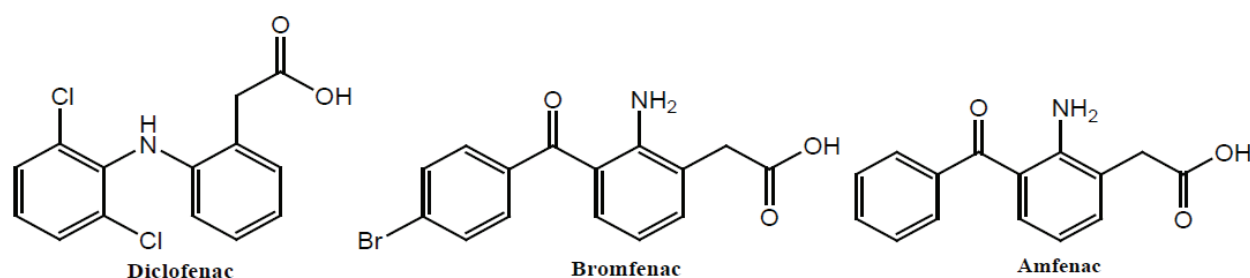


Figure 1: structures chimiques des AINS étudiés dans ce travail.

Des études récentes ont montré que le bromfénac inhibe la néovascularisation choroïdienne induite par laser chez le rat [13]. Gomi et al. ont rapporté que, chez l'homme, l'utilisation de bromfénac topique pouvait réduire la fréquence des injections intra vitréennes de Ranibizumab [14]. Bien que le bromfénac possède une bonne pénétration intraoculaire chez l'homme [15], la relation entre son efficacité et sa pharmacocinétique n'a pas été déterminée [16]. Tetsuo et al ont déterminé les niveaux de bromfénac, de diclofénac et d'amfénac dans les tissus rétinochoroïdiens de lapin par chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [17]. Les résultats de leurs études ont montré que le bromfénac a une activité inhibitrice plus forte sur COX-1 ou COX-2 que l'amfénac ou le diclofénac. Cependant, aucune donnée théorique ne permet de confirmer ces résultats.

La lipophilie est parmi les propriétés les plus importantes des médicaments. Elle est définie comme l'affinité d'une molécule ou fraction à un environnement lipophile [18]. La lipophilie affecte l'activité biologique du médicament parce qu'il joue un rôle important dans les interactions du médicament avec le récepteur, la pharmacocinétique de la molécule, sa toxicité et sa solubilité [18]. La lipophilie a souvent été utilisée comme un critère pour comparer plusieurs médicaments [19,20]. C'est un paramètre important décrit par le coefficient de partage qui est habituellement noté comme le logarithme de P (Log P). Il existe plusieurs approches pour calculer Log P, plus la valeur de Log P est élevée, plus le composé sera lipophile.

La plupart des médicaments sont des acides ou bases faibles, présents en solution à la fois sous forme des espèces ionisées et non ionisées. Cependant, seules les espèces non ionisées sont capables de traverser la membrane cellulaire phospholipidique qui possède un caractère lipophile. Il est à noter que, la plupart des anti-inflammatoires sont des acides carboxyliques dans lesquels la fonction COOH est disponible pour les différentes interactions [21,22]. En effet, le groupement acide carboxylique est ionisable à pH physiologique. La charge anionique permet la fixation de l'AINS dans le site catalytique en établissant une interaction électrostatique avec un résidu COX-enzyme chargé positivement d'où l'importance de connaître leurs constantes d'acidité (pK_a).

Les orbitales moléculaires frontières (FMO) connues sous le nom la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) jouent un rôle crucial dans la réactivité de toute molécule, ainsi que les spectres d'absorption [23]. En

effet l'écart énergétique HOMO-LUMO explique les indices globaux de la réactivité chimique: la dureté chimique, le potentiel chimique, la mollesse chimique, l'électronégativité, l'électrophilie d'une molécule.

L'objectif du présent travail est d'étudier la structure, la lipophilie, l'acidité (pK_a) et les propriétés spectroscopiques du diclofénac, du bromfénac et de l'amfénac. Cela permettra de connaître leur mode d'action et de concevoir des dérivés plus efficaces. Nous utilisons les méthodes DFT et TD-DFT (Time dependent density functional theory) [24,25] avec les fonctionnelles M62X et B3LYP. [26].

Ce manuscrit est présenté en deux chapitres :

- ✓ Dans le premier chapitre nous avons présenté une synthèse bibliographique de quelques études théoriques pour la prédiction des propriétés physico-chimiques (lipophilie, acidité) et spectroscopiques au moyen des méthodes de la chimie quantique.
- ✓ Le deuxième chapitre est consacré aux discussions des résultats obtenus. Nous présentons quelques approches théoriques dans la prédiction du coefficient de partage, la constante d'acidité au moyen des méthodes de quantique combinées aux modèles de solvation CPCM et SMD. On termine cette partie par la prédiction des spectres UV-visible et le calcul la longueur d'onde d'absorption λ_{max} .

Bibliographie

- [1] Jubert, A., Legarto, M.L., Massa, N.E., Tevez, L.L. and Okulik, N.B. (2006) Vibrational and Theoretical Studies of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Ibuprofen [2-(4-isobutylphenyl)propionic acid]; Naproxen [6-methoxy-a-methyl-2-naphthalene acetic acid] and Tolmetin Acids [1-methyl-5-(4-methylbenzoyl) 1H-pyrrole-2-acetic acid]. *Journal of Molecular Structure* , 783, 34-51. [2] Darinee, S.-T., Prasat, K. and Supa, H.A. (2009) Roles of Key Residues Specific to Cyclooxygenase II: An ONIOM Study. *Monatshefte fur Chemie* , 140, 1533-1541.
- [3] Waterbury, L., Kunysz, E.A. and Beuerman, R. (1987) Effects of Steroidal and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents on Corneal Wound Healing. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* , 3, 43-54.
- [4] Schalnus, R. (2003) Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy in Ophthalmology. *Ophthalmologica* , 217, 89-98.
- [5] Donnenfeld, E.D., Holland, E.J., Stewart, R.H., Gow, J.A., Grillone, L.R., Bromfenac Ophthalmic Solution 0.09% (Xibrom) Study Group (2007) Bromfenac Ophthalmic Solution 0.09% (Xibrom) for Postoperative Ocular Pain and Inflammation. *Ophthalmology*,114, 1653-1662.
- [6] Uchio, E., Itoh, Y. and Kadonosono, K. (2007) Topical Bromfenac Sodium for Long-Term Management of Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica* , 221, 153-158.
- [7] Telander, D.G. (2011) Inflammation and Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Seminars in Ophthalmology* , 26, 192-197.
- [8] McCormack K, Urquhart E. Correlation between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animal models. *Clin Drug Invest*, 1995;9(2):1173-2563.
- [9] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
- [10] Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal antiinflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics* 2001;107(5):1108–15.
- [11] Jones, J. and Francis, P. (2009) Ophthalmic Utility of Topical Bromfenac, a Twice-Daily Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agent. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10, 2379-2385.

- [12] Cho, H., Wolf, K.J. and Wolf, E.J. (2009) Management of Ocular Inflammation and Pain Following Cataract Surgery: Focus on Bromfenac Ophthalmic Solution. *Clinical Ophthalmology*, 3, 199-210.
- [13] Yoshinaga, N., Arimura, N., Otsuka, H., Kawahara, K. and Hashiguchi, T. (2011) NSAIDs Inhibit Neovascularization of Choroid through HO-1-Dependent Pathway. *Laboratory Investigation*, 91, 1277-1290.
- [14] Gomi, F., Sawa, M., Tsujikawa, M. and Nishida, K. (2012) Topical Bromfenac as an Adjunctive Treatment with Intravitreal Ranibizumab for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 32, 1804-1810.
- [15] Miyake, K., Ogawa, T., Tajika, T., Gow, J.A. and McNamara, T.R. (2008) Ocular Pharmacokinetics of a Single Dose of Bromfenac Sodium Ophthalmic Solution 0.1% in Human Aqueous Humor. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24, 573-578.
- [16] Baklayan, G.A., Patterson, H.M., Song, C.K., Gow, J.A. and McNamara, T.R. (2008) 24-Hour Evaluation of the Ocular Distribution of (14)C-Labeled Bromfenac Following Topical Instillation into the Eyes of New Zealand White Rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24, 392-398.
- [17] Kida, T., Kozai, S., Takahashi, H., Isaka, M. and Tokushige, H. (2014) Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinochoroidal Tissues in Rabbits. *PLoS ONE*, 9, e96481.
- [18] Margabandu R, Subraman K. Experimental and theoretical study on lipophilicity and antibacterial activity of biphenylamine derivatives. *International Journal of Chem-Tech Research*. 2010;2(3):1501–1506.
- [19] Remko M, Remkova A, Broer R. Theoretical study of molecular structure and physicochemical Properties of novel factor xa inhibitors and dual factor xa and factor iia inhibitors. *Molecules*. 2016;21,185:1-16.
- [20] Remko M, Broer R, Remkova A. A comparative study of the molecular structure, lipophilicity, solubility, acidity, absorption and polar surface area of coumarinic anticoagulants and direct thrombin inhibitors. *RSC Advances*. 2014;4:8072-8084.
- [21] Sorenson JR. Copper Chelates as possible active forms of the antiarthritic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1976;19:135-148.
- [22] Sorensen JR. Metal ions in biological systems. Marcel Dekker, New York. (1982);14:77-124

[23] Bede AL, Assoma AB, Yapo KD, Kone MGR, Kone S, Kone M et al. Theoretical Study by Density Functional Theory Method (DFT) of Stability, Tautomerism, Reactivity and Prediction of Acidity of Quinolein-4-One Derivatives. *Computational Chemistry*. 2018;6:57-70.

[24] Casida, M.E. (1995) *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*. World Scientific, Singapore.

[25] Gross, E.K.U., Dobson, J.F. and Petersilka, M. (1996) *Density Functional Theory II*. Springer, Heidelberg, 181.

[26] Zhao & D.G. Truhlar (2006). "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals". *Theor Chem Acc*. 120 (1–3): 215–241.

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Article 1: Étude théorique comparative de la stabilité, de la lipophilie, des moments dipolaires, de l'acidité et des propriétés spectroscopiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens : ibuprofène, kétoprofène et flurbiprofène.

Auteurs: Assoma Amon Benjamine, Atse Adepo Jacques, Kone Soleymane and Bamba El Hadji Sawaliho (2020)

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde en raison de leur antipyrétique, activité analgésique et anti-inflammatoire. Leur réactivité pharmacologique repose sur l'inhibition de l'activité COX-1 et COX-2. Cette étude se concentre sur les AINS ibuprofène, kétoprofène et flurbiprofène car ils sont parmi les plus AINS utilisés. Ils sont appliqués localement dans le traitement des traumatismes, surmenage ou changements inflammatoires dans tissus et muscles périarticulaires ainsi que pour le traitement des inflammations de la cavité oropharyngée ou la douleur dentaire. À cause de l'activité analgésique, les médicaments étudiés sont utilisés dans le traitement des douleurs musculaires, après extraction dentaire, et après une chirurgie.

Cette étude fournit donc des données théoriques sur les propriétés physico-chimiques des énantiomères R et S des AINS ibuprofène, le kétoprofène et le flurbiprofène pour lesquels il existe une faible disponibilité de données physico-chimiques expérimentales. Les résultats pourraient éclairer leur mécanisme d'action et ainsi minimiser leurs effets indésirables graves. Pour cet effet, des paramètres tels que la lipophilie, moment dipolaire, acidité, propriétés spectroscopiques ont été déterminés.

Méthode de calcul :

Les calculs sont effectués avec le programme GAUSSIAN-09 et le logiciel gratuit ChemSketch. Dans la phase aqueuse les calculs ont été effectués à l'aide de la méthode de Tomasi: modèle de continuum polarisable (PCM) et les énergies libres de Gibbs ont été obtenues à partir de calcul des fréquences. L'analyse des fréquences a été effectuée pour confirmer si la structure représente un minimum ou un état de transition (c'est-à-dire sans ou avec une unique fréquence imaginaire). Le logiciel gratuit ACD/ChemSketch est utilisé pour le calcul du coefficient de partage Log P. Le spectre d'absorption est calculé à l'aide de la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TD-DFT) au niveau théorique B3LYP/6-311G(d,p)

L'étude de la stabilité révèle que le R-ibuprofène est plus stable que le S-ibuprofène ; Le R-Kétoprofène est plus stable que le S-kétoprofène et le R-flurbiprofène est plus stable que le S-flurbiprofène.

Tableau 1: l'enthalpie libre de Gibbs des différents énantiomères

Compounds	B3LYP-gas		B3LYP-PCM	
	G (Kca/mol)	ΔG (Kca/mol)	G (Kca/mol)	ΔG (Kca/mol)
R-ibuprofen	-412051.248	0.000	-412063.982	0.00
S-ibuprofen	-412047.515	3,733	-412053.452	10.530
R-ketoprofen	-529513.028	1,165	-529521.832	0.833
S-ketoprofen	-529514.193	0.000	-529522,665	0.000
R-flurbiprofen	-520676.751	4.189	-520685.063	2.607
S-flurbiprofen	-520680.940	0.000	-520687.670	0.000

Le coefficient de partage calculé est de 3,72 pour l'ibuprofène, 2,81 pour le kétoprofène et 4,12 pour le flurbiprofène. Cela signifie que ces AINS se caractérisent par une forte lipophilie. Cependant le plus lipophile est le flurbiprofène et le moins lipophile est le kétoprofène.

Tableau2: les valeurs du coefficient de partage et du moment dipolaire calculées et expérimentales des énantiomères.

Compounds	Log P	Log P _{Exp} [48]	μ_{gas} (D)	$\mu_{\text{aq-PCM}}$ (D)
R-ibuprofen	3.72±0.23	3,97	1.62	2.48
S-ibuprofen	3.72±0.23		5.07	5.67
R-ketoprofen	2.81±0.33	3.12	4.41	6.14
S-ketoprofen	2.81±0.33		4.09	5.96
R-flurbiprofen	4.12±0.37	4.16	3.86	4.10
S-flurbiprofen	4.12±0.37		2.47	3.44

L'évaluation de la polarité à travers le moment dipolaire montre que le S-ibuprofène est plus polaire que le R-ibuprofène, le R-Kétoprofène est plus polaire que le S-kétoprofène et le R-flurbiprofène, est plus polaire que le S-flurbiprofène.

En termes d'acidité, la recherche établit que dans la phase gazeuse, le S-ibuprofène est plus acide que R-ibuprofène ; Le R-Kétoprofène est plus acide que le S-kétoprofène et le R-flurbiprofène, est plus acide que le S-flurbiprofène.

L'écart énergétique indique que le S-ibuprofène est plus réactif que le R-ibuprofène ; Le R-kétoprofène est plus réactif que le S-kétoprofène et le R flurbiprofène est plus réactif que le S-flurbiprofène.

Tableau 3: L'acidité en phase gazeuse.

Compounds	G (Kj/mol)	ΔG (Kj/mol)
R-ibuprofene	-1722374.217	1714.283
R-ibuprofene (O-anion)	-1720633.684	
S-ibuprofene	-1722358.613	1695.539
S-ibuprofene (O-anion)	-1720636.823	
R-ketoprofene	-2213364.459	1711.532
R-ketoprofene (O-anion)	-2211626.677	
S-ketoprofene	-2213369.327	1715.949
S-ketoprofene (O-anion)	-2211627.128	
R-flurbiprofene	-2176428.818	1696.429
R-flurbiprofene (O-anion)	-2174706.139	
S-flurbiprofene	-2176446.329	1716.277
S-flurbiprofene (O-anion)	-2174703.802	

Les résultats TD-DFT montrent que pour tous les composés, les spectres d'absorption n'ont qu'un seul pic. Les maxima d'absorption (λ_{max}) de l'ibuprofène et du flurbiprofène correspondent à la transition HOMO→LUMO. La longueur d'onde du kétoprofène est associées à la transition HOMO→LUMO+1. De plus, ce travail ouvre de nouvelles perspectives ; en particulier ses résultats pourraient aider à établir une classification de l'efficacité des AINS.

Tableau 4: l'énergie d'absorption et les transitions électroniques possibles.

Compounds	Orbital transitions	Absorption energy		Oscillator strength
		λ (nm)	eV	f (a.u)
R-ibuprofen	H→L+1 (0.544)	239	5.193	0.003
	H→L (0.575)	226	5.492	0.161
	H-2→L (0.443)	212	5.851	0.033
S-ibuprofen	H→L (0.441)	240	5.160	0.004
	H→L+2 (0.418)	223	5.568	0.071
	H→L (0.399)	219	5.653	0.112
R-ketoprofen	H→L (0.627)	344	3.603	0.001
	H-1→L (0.653)	278	4.457	0.018
	H-3→L (0.555)	269	4.610	0.010
S-ketoprofen	H→L (0.631)	344	3.603	0.001
	H-1→L (0.651)	277	4.479	0.016
	H-2→L (0.523)	268	4.623	0.012
R-flurbiprofen	H→L (0.632)	262	4.734	0.420
	H→L+1 (0.488)	250	4.954	0.154
	H-1→L (0.574)	250	4.958	0.009
S-flurbiprofen	H→L (0.639)	261	4.741	0.430
	H-2→L (0.458)	250	4.966	0.139
	H-1→L (0.532)	249	4.986	0.012

Article 2 : Étude computationnelle de la réactivité et de la solubilité de la rubescine D et Molécules E en phase gazeuse et dans quelques solvants par les méthodes quantiques Hartree Fock et DFT.

Auteurs: R.A. Yossa Kamsia, G.W. Ejuh, Y. Tadjouteu Assatse, C.A. Njeumena, F. Tchoffo, J.M.B. Ndjaka. (2019)

Les molécules de Rubescine D et E, extraites respectivement de la racine et du dos du trichilia Rubescens au Cameroun ont été trouvées expérimentalement pour être utile dans le domaine médical, notamment pour l'inhibition de la souche 3D plasmodium falciparum. Les propriétés de la structure électronique des molécules de rubescine D et E ont été étudiées dans des travaux antérieurs en utilisant les méthodes Hartree-Fock et DFT. Dans les études précédentes sur ces deux molécules, la constante de couplage proton-proton ainsi que les intensités RMN, UV-vis et IR ont été évaluées et comparées à l'expérience. Leurs résultats ont été utilisés pour confirmer la structure et la stabilité des deux molécules. Les paramètres structuraux tels que la longueur des liaisons, les angles des liaisons et les angles dièdres ont été obtenus à partir de la structure stable et de certains d'entre eux, par rapport à certaines valeurs expérimentales spécifiques trouvées dans la littérature.

Dans ce travail, le calcul de la chimie quantique a été effectué sur la structure stable de la molécule de rubescine D et E présentées dans la figure 1. Le calcul de la réactivité (globale et locale) et la prédiction de la solubilité de la Rubescine D et E ont été également réalisés. Le coefficient de partage log P et l'énergie libre ΔG obtenus à tous les niveaux et avec la base 6-311 ++ G (d, p) en présence des solvants (chloroforme, n-octanol, l'éthanol, DMSO et l'eau) ont été calculées dans d'autres travaux pour prédire la solubilité log S des deux molécules.

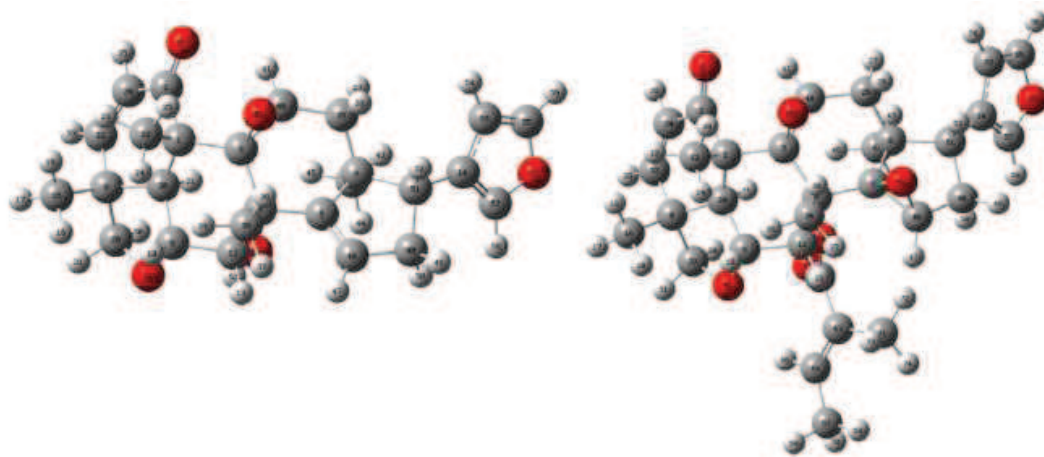


Figure 1: Les structures optimisées de la Rubescine D (à gauche) et de la Rubescine E (à droite) obtenues au niveau B3LYP/6-311++G(d,p).

Méthode de calcul :

Les méthodes Ab-initio, Hartree-Fock et (DFT) (B3PW91 et B3LYP) avec un ensemble de bases 6-311++G(d, p) ont été utilisées dans cet article pour prédire la réactivité des molécules de rubescine D et E. Les résultats présentés dans cet article ont été obtenus à l'aide du logiciel de chimie quantique Gaussian 09W aux niveaux RHF, B3PW91 et B3LYP en phase gazeuse et dans certains solvants qui sont non polaires comme le chloroforme ($\epsilon = 4,7113$) et n-octanol ($\epsilon = 9,8629$), les solvants protiques polaires comme l'éthanol ($\epsilon = 24,852$), l'eau ($\epsilon = 78,3553$), et aussi un solvant aprotique polaire tel que diméthylsulfoxyde DMSO ($\epsilon = 46,826$).

L'énergie libre de solvation pour les molécules de rubescine D et E a été calculée à l'aide du modèle de solvation Continuum basé sur la densité de charge (modèle SMD). L'énergie de solvation a été utilisée pour déterminer la fonction de partage (log P) de ces molécules dans le solvant. La solubilité (log S) de la rubescine D et E a été prédite à l'aide de l'équation de Yalkowsky.

$$\log S_w = 0.8 - 0.01 (MP - 25) - \log P$$

MP représente le point de fusion de la molécule

L'état fondamental optimisé des molécules neutres, anioniques et cationiques, a été utilisé pour les calculs des indices de la réactivité chimique (DFT-conceptuelle) tels que : l'écart énergétique (ΔE), le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité électronique (EA), qui ont été utilisés pour le calcul du potentiel chimique (μ), de l'électronégativité (χ), de la dureté chimique (η), de l'indice d'électrophilie et de nucléophilie (ω et N) et du transfert de charge maximal (ΔN_{\max}). La charge atomique naturelle obtenue à partir de NPA lors de l'exécution de calculs NBO aux mêmes niveaux et ensemble de base mentionnée ci-dessus, a été utilisée pour localiser le site et le type de réaction préférée.

L'analyse de ces indices montre que les plus grandes valeurs de réactivité sont surtout observées pour la Rubescine E au niveau B3PW91. Cela est dû au fait que la Rubescine E a plus d'atomes d'oxygène que la Rubescine D. L'analyse de l'indice d'électrophilie montre que les molécules de Rubescine D et E peuvent facilement accepter des électrons dans l'eau et nous pouvons donc conclure que la réactivité des deux molécules est plus élevée dans l'eau. D'après les résultats obtenus, la réactivité d'un système moléculaire augmente avec la diminution du potentiel chimique, de la dureté, de l'indice de nucléophilie et de l'écart énergétique. D'autre part, la réactivité augmente avec l'augmentation de l'électronégativité, du transfert de charge maximal, de l'électrophilie et de l'indice d'électrophilie.

Tableau 5: les indices de réactivité globale en phase gazeuse et en présence du solvant utilisant l'ensemble de base 6-311++G(d,p).

	Rubescine D						Rubescine E					
	RHF											
	Gas	Chloroform	n-octanol	Ethanol	DMSO	Water	Gas	Chloroform	n-octanol	Ethanol	DMSO	Water
B3PW91												
IP (eV)	7.797	6.701	6.535	6.441	6.411	6.398	7.861	6.817	6.628	6.510	6.473	6.456
EA (eV)	0.372	1.772	2.003	2.136	2.178	2.198	0.450	1.781	2.021	2.162	2.207	2.228
ΔE (eV)	7.425	4.929	4.533	4.305	4.233	4.200	7.411	5.036	4.607	4.348	4.266	4.227
μ (eV)	-4.085	-4.236	-4.269	-4.289	-4.295	-4.298	-4.156	-4.299	-4.325	-4.336	-4.340	-4.342
χ (eV)	4.085	4.236	4.269	4.289	4.295	4.298	4.156	4.299	4.325	4.336	4.340	4.342
η (eV)	3.712	2.464	2.266	2.153	2.117	2.100	3.705	2.518	2.304	2.174	2.133	2.114
ω (eV)	2.247	3.641	4.020	4.272	4.358	4.398	2.330	3.670	4.059	4.324	4.416	4.460
ν (eV) ⁻¹	0.445	0.275	0.249	0.234	0.229	0.227	0.429	0.272	0.246	0.231	0.226	0.224
S (eV) ⁻¹	0.269	0.406	0.441	0.465	0.472	0.476	0.270	0.397	0.434	0.460	0.469	0.473
ΔN_{\max}	1.100	1.719	1.884	1.992	2.029	2.047	1.122	1.707	1.877	1.994	2.035	2.054
ΔE_n (eV)	-0.019	-0.637	-0.885	-1.060	-1.121	-1.150	-0.027	-0.630	-0.886	-1.075	-1.142	-1.175
ΔE_e (eV)	8.188	9.110	9.423	9.637	9.711	9.746	8.339	9.229	9.535	9.747	9.822	9.859

Le calcul des indices de réactivité locaux en utilisant les fonctions Fukui montre que C₂ pour la rubescine D et C₂ et C₆₂ pour la rubescine E sont les sites les plus favorables aux attaques électrophiles. C₅₇ et C₃₂ sont les sites les plus favorables aux attaques radicalaires.

Pour les deux molécules, tous les atomes de carbone liés à deux ou trois atomes d'hydrogène et qui ne sont pas directement liés à l'oxygène sont le site le plus favorable à l'attaque nucléophile.

L'analyse de l'énergie libre de solvation ΔG_s ainsi que de l'énergie de solvation ΔE_s des molécules de rubescine D et E montre qu'elles sont thermodynamiquement plus stables dans l'eau que les autres solvants utilisés.

Selon la règle de Lipinski, il a été trouvé que les molécules de rubescine D et E sont lipophiles et peuvent être administrées par voie orale. Afin de prédire la solubilité de ces molécules, log S calculés varient entre -4,375 et -4,395, entre -4,805 et -4,825 et entre -4,779 et -4,799 pour la Rubescine D ; de -3,853 à -3,873, -4,580 à -4,600 et de -4,466 à -4,486 pour la Rubescine E respectivement aux niveaux RHF, B3PW91 et B3LYP. En raison du fait que les molécules de rubescine D et E ont été récemment extraites, aucun résultat théorique et expérimental sur la réactivité et la solubilité n'a été trouvé.

Étant donné que les résultats expérimentaux existants sur les molécules de Rubescine D et E ont été exploités dans les travaux précédents de ces auteurs, et leurs résultats ont été comparés aux d'autres résultats théoriques. Les auteurs de ce travail sont convaincus que les résultats de cet article fourniront une étude de référence des molécules de Rubescine D et E et servir de plate forme pour les futures études .

Article 3: Calcul précis de la constante de dissociation acide (pK_a) pour la sulfachloropyridazine et les molécules similaires

Auteurs : Fernando Marques Carvalho · Yuri Alves de Oliveira S · Alessandra Sofia Kiametis Wernik · M^onica de Abreu Silva · Ricardo Gargano (2021)

En raison d'une grande importance dans la détermination précise du pK_a, ce travail présente une étude théorique pour calculer les valeurs de pK_a de la molécule de sulfachloropyridazine (SCR). cette étude à pour but de trouver la meilleure combinaison parmi dix fonctionnelles appartenant aux familles DFT corrigées pur-GGA, pur-LDA, hybride-GGA, hybride-méta-GGA, hybride-méta-LDA, approche HF, huit ensembles de base et trois modèles de solvation qui peuvent déterminer le pK_a des SCR avec une précision expérimentale. La meilleure combinaison a été étendu pour déterminer les valeurs de pK_a pour les six molécules similaires au SCR, c'est-à-dire la sulfadiazine (SDZ), la sulfamérazine (SMR) sulfaméthoxazole (SMX), sulfadiméthoxine (SDM), sulfaméthazine (SMZ) et sulfacétamide (SCT) molécules. Le choix de ces molécules a été justifié par le fait que ces molécules peuvent agir comme différents types de médicaments tels que les antibiotiques, les antidiabétiques, les diurétiques, les anticonvulsivants, dermatologiques, stimulants et non antibiotiques antiviraux.

La valeur pK_a associée d'une molécule avec de l'hydrogène donneur (AH) peut être calculé en utilisant l'énergie libre de Gibbs (G) impliqué dans la réaction de déprotonation en solution : $AH_{aq} \rightarrow A^{-}_{aq} + H^{+}_{aq}$.

Dans ce cas, le pK_a peut être déterminé de l'équation suivante et le cycle thermodynamique:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10}$$

Ce travail présente une étude théorique pour déterminer le pK_a du SCR proche de la valeur expérimentale. Il a été utilisé dix fonctionnelles DFT(M062X, M06L, B3LYP, BLYP, PBEPBE, BP86, LC-BLYP, SPBE, CAM-B3LYP, LC-PBEPBE), la méthode HF, huit fonctions d'ensemble de base (6-311G, 6-311+G, 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), 6-311++G(d,p), 6-311(2d,2p), 6-311++G(2d,2p) et aug-cc-pVDZ) et trois modèles de solvation (SMD, PCM et CPCM). Les résultats obtenus suggèrent que la combinaison

BLYP/6-311+G(d,p)/ PCM peut fournir une valeur de pK_a avec un écart de 0,02 unité de pK_a par rapport à la valeur expérimentale.

Sur la base de cette caractéristique, cette combinaison a également été utilisée pour déterminer le pK_a de six molécules sélectionnées similaires aux SCR. A partir des résultats obtenus, il a été vérifié que la différence entre les résultats et les données expérimentales variaient entre 0,14 et 0,69 unité de pK_a , montrant que le niveau BLYP/6-311+G(d,p)/ PCM est également capable de fournir un pK_a précis pour les complexes formés par le groupe fonctionnel sulfonamide (SO_2NHR). Sur la base de cette étude, la stratégie présentée dans ce travail peut être considérée comme une autre bonne option pour déterminer le pK_a précis des systèmes moléculaires.

Tableau 6: valeurs Calculées et expérimentales de pK_a , les écarts (ΔpK_a) au niveau BLYP /6-311+G(d,p)/PCM

Molécules	Calc. (pK_a unit)	Exp. (pK_a unit)	Δ (pK_a unit)
SCT	5.86	5.40	0.46
SDM	6.35	6.13	0.22
SDZ	7.21	6.52	0.69
SMX	6.30	5.70	0.60
SMR	6.84	6.98	0.14
SMZ	7.95	7.59	0.36

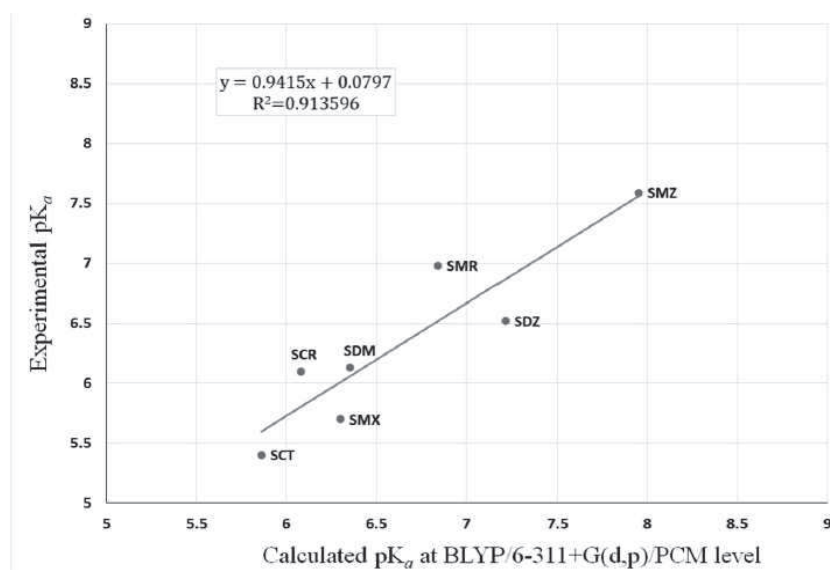


Figure 2: Coefficient de corrélation (R^2) entre pK_a expérimental et calculé pour le SCR et sulfamides similaires au niveau BLYP/6-311+G(d,p)/PCM

Article 4 : Calcul théorique des valeurs de pK_a de certains médicaments en solution aqueuse

Auteurs: Bahram Ghalami-Chooabar, Hamid Dezhampannah, Paria Nikparsa, and Ali Ghiami-Shomami (2012)

Dans ce travail, une méthode de calcul a été développée pour déterminer les valeurs de pK_a aqueux de certains médicaments (y compris énoxacine, oxoénnoxacine, norfloxacin, fléroxacin et amifloxacin). A cet effet, le calcul des valeurs de pK_a aqueux pour les acides benzoïques ont été réalisés en utilisant plusieurs modèles de solvation (modèle de continuum polarisable, PCM ; type conducteur PCM, CPCM ; et formalisme d'équation intégrale-PCM, IEF-PCM) avec la base 6-31G** établie aux méthodes HF et B3LYP. Les résultats obtenus ont été comparés aux données expérimentales de pK_a. De bonnes corrélations linéaires ont été trouvées entre les valeurs expérimentales et théoriques de pK_a. Les corrélations linéaires obtenu ont été utilisés pour le calcul des valeurs de pK_a des médicaments au niveau théorique B3LYP/6-31G**.

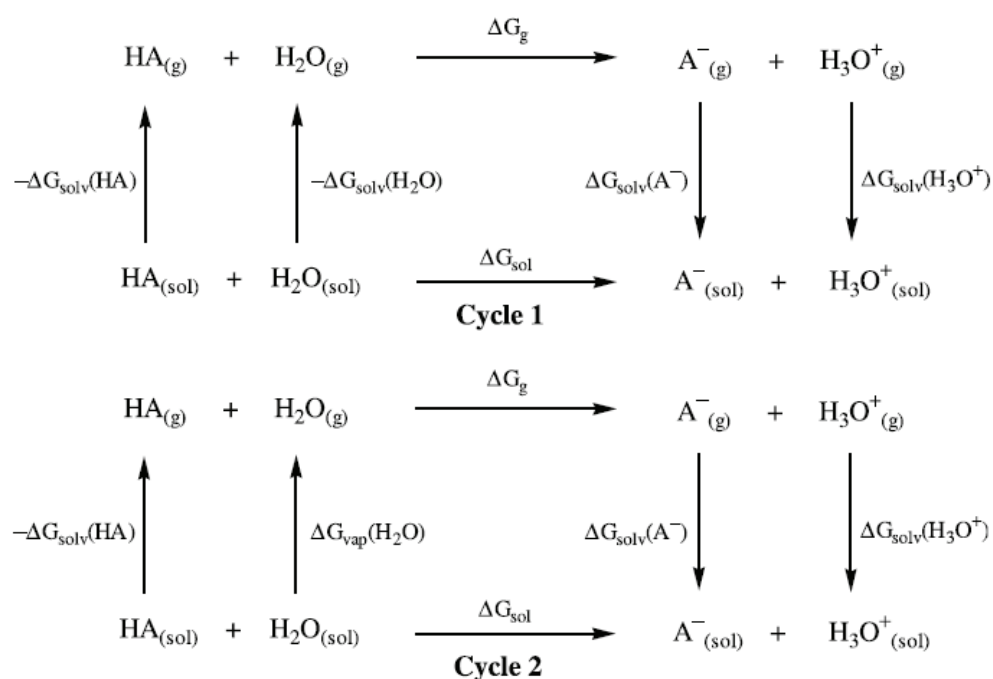


Fig. 1. Thermodynamic cycles used in the calculation of pK_a.

Le calcul des valeurs de pK_a aqueux pour les acides benzoïques et certains médicaments a été effectué avec succès à l'aide des méthodes HF et B3LYP en utilisant

plusieurs ensembles de bases et modèles de solvation avec deux cycles thermodynamiques différents (schéma 1 et 2).

Parmi ces modèles de continuum utilisé pour calculer l'énergie solvation (figure 3 et figure 4), le modèle PCM basé sur le cycle thermodynamique A s'est avéré avoir la plus grande précision. On peut conclure que le modèle de solvation utilisé pour les calculs joue un rôle important dans les valeurs finales obtenues et les méthodes les plus développées. Une bonne corrélation linéaire ($R^2 > 0,96$) a été obtenue entre les valeurs de pK_a calculées et expérimentales.

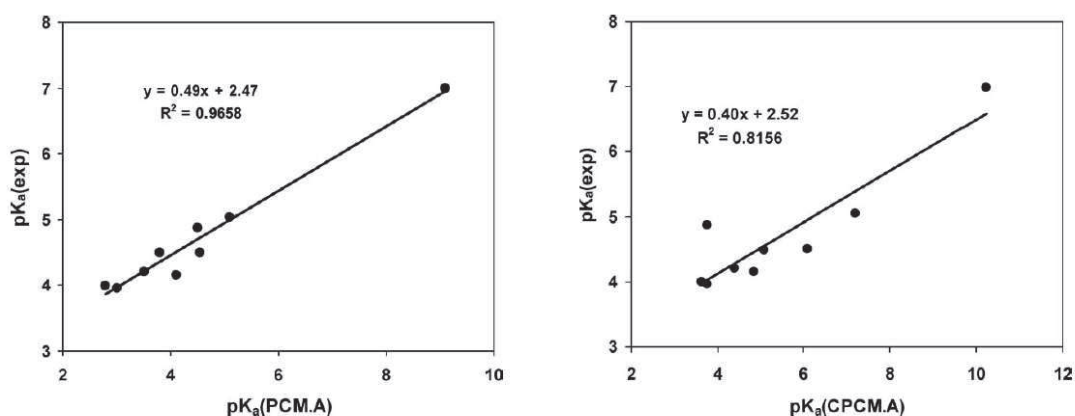


Figure 3: Corrélation entre les valeurs expérimentales de pK_a aqueux calculée avec le modèle de solvation PCM et CPCM (cycle thermodynamique A)

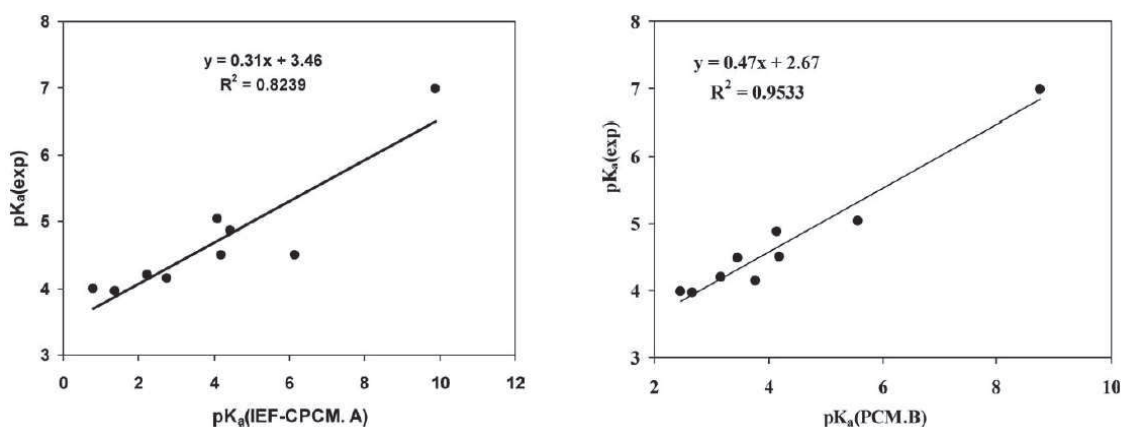


Figure 4: Corrélation entre les valeurs expérimentales de pK_a aqueux calculée avec le modèle de solvation IEF-PCM et PCM (cycle thermodynamique B).

Tableau 7: Énergies libres de Gibbs en phase gazeuse, énergies de solvation et valeurs de pKa calculées des composés de classe I sur la base du cycle thermodynamique A par différents modèles avec B3LYP/6-31G** à 298,15 K.

NO.	Compounds	G ⁰ gas (a.u.)	PCM		CPCM		IEF-PCM	
			ΔG _s ⁰ kcal mol ⁻¹	pK _a	ΔG _s ⁰ kcal mol ⁻¹	pK _a	ΔG _s ⁰ kcal mol ⁻¹	pK _a
1	AH	-420.740649	-10.24	3.51	-10.26	4.40	-7.60	2.22
	A ⁻	-420.191925	-70.44		-69.09		-69.95	
2	AH	-476.087551	-12.01	4.50	-10.70	3.78	-10.52	4.44
	A ⁻	-475.531673	-75.44		-75.12		-74.03	
3	AH	-2991.856148	-10.00	3.00	-10.21	3.78	-8.34	1.39
	A ⁻	-2991.494090	-63.10		-63.92		-66.23	
4	AH	-880.345881	-10.05	2.80	-10.01	3.65	-8.29	0.79
	A ⁻	-879.806752	-65.28		-64.08		-62.25	
5	AH	-519.981703	-9.47	4.11	-9.51	4.87	-9.14	2.74
	A ⁻	-519.437801	-65.88		-64.90		-67.43	
6	AH	-535.238699	-9.54	3.8	-9.43	5.10	-9.49	4.18
	A ⁻	-534.687284	-71.05		-69.06		-70.43	
7	AH	-515.370854	-11.17	5.09	-11.45	7.20	-11.30	4.09
	A ⁻	-514.813420	-73.56		-72.17		-76.37	
8	AH	-651.741579	-7.19	4.54	-7.63	6.10	-7.51	6.15
	A ⁻	-651.185577	-70.25		-68.51		-68.37	
9	AH	-932.697046	-21.42	9.10	-21.09	10.22	-20.79	9.90
	A ⁻	-932.147034	-74.39		-72.57		-72.70	

$$pK_a(\text{corr}) = 0.49(\pm 0.03)pK_a(\text{PCM.A}) + 2.47(\pm 0.17) \quad R^2 = 0.9658$$

$$pK_a(\text{corr}) = 0.47(\pm 0.04)pK_a(\text{PCM.B}) + 2.67(\pm 0.18) \quad R^2 = 0.9533$$

D'après ces équations les valeurs de pK_a des médicaments étudiés ont été calculées en utilisant le Modèle PCM basé sur le cycle A. Enfin, l'équation de corrélation contenant les paramètres empiriques, c'est-à-dire la pente et l'ordonnée à l'origine (contenant pK_a (PCM.A)) a été utilisé pour déterminer les valeurs de pK_a des médicaments étudiés. Un bon accord entre les valeurs de pK_a expérimentales et calculées des composés étudiés (tableau 8). Cette étude a également révélé que les valeurs prédites de pK_a pour les médicaments étudiés ont un écart inférieur à 0,52 unité de pK_a.

Tableau 8: Comparaison entre les valeurs de pK_a corrélées et expérimentales pour les médicaments étudiés à 298,15 K.

Compounds	pK _a (corr)	pK _a (exp) ^[a]	ΔpK _a
Enoxacin	6.43	6.31	0.12
Oxoenoxacin	6.83	6.31	0.52
Norfloxacin	6.56	6.31	0.25
Fleroxacin	5.63	5.59	0.04
Amifloxacin	5.89	5.42	0.47

Bibliographie

- [1] Assoma Amon Benjamine, Atse Adepo Jacques, Kone Soleymane, and Bamba El Hadji Sawaliho " Comparative Theoretical Study of Stability, Lypophilicity, Dipole Moments, Acidity and Spectroscopic Properties of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Ibuprofen, Ketoprofen and Flurbiprofen", *Chemical Science International Journal*, 29(5): 51-60, 2020.
- [2] R.A. Yossa Kamsia, G.W. Ejuh, Y. Tadjouteu Assatse, C.A. Njeumena, F. Tchoffo, "Computational study of reactivity and solubility of Rubescin D and E molecules in gas phase and in solvent media using Hartree-Fock and DFT methods", *Chinese Journal of Physics* 60, 1–11, 2019.
- [3] Fernando Marques Carvalho, Yuri Alves de Oliveira S, Alessandra Sofia Kiametis Wernik , Monica de Abreu Silva, Ricardo Gargano, " Accurate acid dissociation constant (pKa) calculation for the sulfachloropyridazine and similar molecules", *Journal of Molecular Modeling* 27, 233, 2021.
- [4] Bahram Ghalami-Choobar, Hamid Dezhmpanah, Paria Nikparsa, and Ali Ghiami-Shomami , " Theoretical Calculation of the pK_a Values of Some Drugs in Aqueous Solution", *International Journal of Quantum Chemistry* 112, 2275–2280, 2012.

CHAPITRE II :
RESULTATS ET DISCUSSIONS

Méthodes de calcul

Les calculs sur les géométries de l'état fondamental sont effectués avec la fonctionnelle DFT-M062X en utilisant l'ensemble de base 6-311++G(d,p) [1]. Le spectre d'absorption est calculé à l'aide de la méthode TD-DFT [2] au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p). L'optimisation de l'état fondamental et les calculs des spectres UV sont effectués en phases gazeuse et aqueuse et dans le solvant DMSO. Les modèles de solvation SMD [3] et le modèle continuum polarisable de type conducteur de Tomasi (CPCM) [4] ont été utilisés dans les calculs. Ces modèles implicites SCRF (Self Consistent reaction Field) représente les molécules de solvant comme un milieu continuum diélectrique, pour calculer la composante électrostatique de l'énergie libre de solvation pour un ensemble de charges noyées dans une cavité.

Les énergies libres de Gibbs sont obtenues à partir du calcul de fréquences. Des analyses de fréquence ont été effectuées pour confirmer la structure étant un minimum ou un état de transition (c'est-à-dire sans ou avec uniquement un état imaginaire la fréquence). Ces calculs sont effectués avec le programme GAUSSIAN-09 et GassView 5.0 [5].

Résultats et discussions

Généralement, l'absorption des médicaments dépend de leurs propriétés physico-chimiques. Dans ce travail nous avons choisi trois AINS (diclofénac, du bromfénac et amfénac) afin de prédire la lipophilie, le moment dipolaire, l'acidité et les propriétés spectroscopiques (figure 1). Auparavant, ils se concentraient sur leurs structures et les résultats de ce travail permettront de faire une comparaison de leur efficacité.

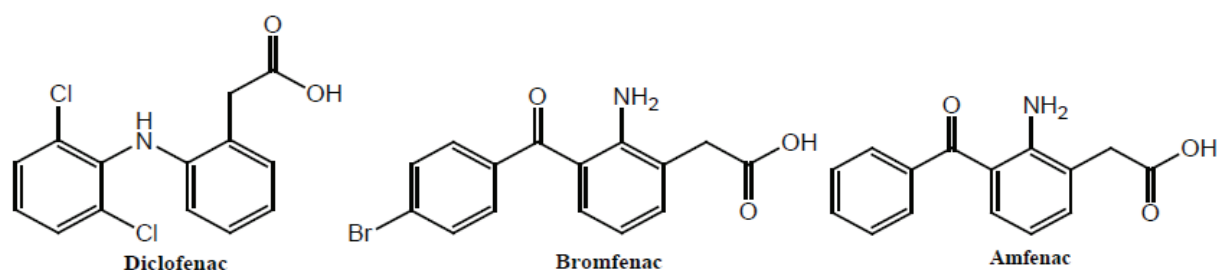


Figure 1: Structures des composés étudiés dans ce mémoire

1/Géométries

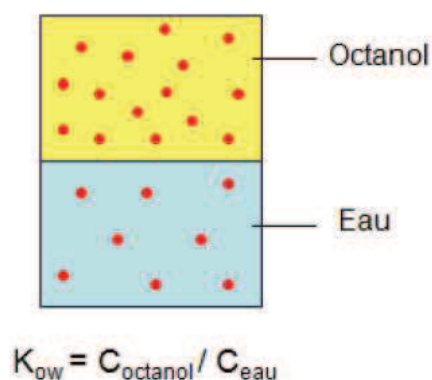
Les paramètres géométriques importants du diclofénac, du bromfénac et de l'aménac sont celles du groupe carboxylique (Figure 1). En phase gazeuse, la longueur de la liaison O-H est de 0,967 Å et la liaison C-O est de 1,347 Å dans toutes les molécules. La longueur de la double liaison C=O est de 1,198 Å et l'angle de liaison O-C=O, est de 122,34° dans les trois molécules

Dans la phase aqueuse, les liaisons O-H et C=O restent identiques pour les trois molécules. La liaison O-H est de 0,971 Å et la liaison C=O vaut 1,209 Å. L'angle de liaison HO-C=O, dans la phase aqueuse est de l'ordre 122,45° pour toutes les molécules. Ces paramètres sont légèrement supérieures qu'en phase gazeuse. La liaison simple C-O est de 1,338 Å légèrement diminuée dans l'eau. Les géométries de le bromfénac et l'amfénac sont identiques à l'exception d'un atome brome en position C4 (Figure 1); les paramètres structurels ne sont pas affectés par cette substitution.

2/ Lipophilie et moments dipolaires

La lipophilie Log P est une propriété importante dans la conception d'un médicament. Elle permet de savoir si la molécule est plus susceptible d'être hydrophile, ou plus susceptible d'être lipophile. Elle a été souvent utilisée comme un critère de comparaison de plusieurs médicaments [6-8]. En biologie, la lipophilie et/ou l'hydrophilie est évaluée en la mettant en présence des solvants non miscibles (généralement eau et de n-octanol). Un composé est d'autant plus lipophile si sa concentration dans la phase d'octanol est supérieure par rapport à celle dans la phase aqueuse (schéma1).

Schéma 1. Coefficient de partage



Dans le but de déterminer le coefficient de partage des trois AINS diclofénac, bromfénac et amfénac nous avons choisi le modèle continuum de solvation SMD dans deux solvants différents (l'eau et n-octanol) en utilisant la méthode M62X/6-311++G(d,p) (tableau 1). Le coefficient de partage log P a été calculé par la relation :

$$\Delta G^{\circ}_{o/w} = -2.303 RT \log P_{o/w} \quad (1)$$

$\Delta G^{\circ}_{o/w}$ est l'énergie libre à l'état standard associée au transfert de molécule de la phase aqueuse (w) à la phase organique phase (o), R est la constante des gaz parfaits et T est la température standard (298.15 K).

La lipophilie calculée et les moments dipolaires sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : coefficient de partage (log P)

	$\log P_{O/W}^{[b]}$	$\log P_{O/W}^{[cal]}$	$\mu_g(D)$	$\mu_{aq}(D)$
Diclofénac	4.51	2.61	1.32	4.04
Bromfénac	3.40	1.88	3.73	4.58
Amfénac	2.40	1.06	0.88	2.30

b: <https://www.drugbank.ca/drugs/>.

La valeur de log P calculée par M062X/6-311+G(d,p) du diclofénac est de 2.61, du bromfénac de 1.88 et du l'amfénac est de 1,06. Les trois AINS sont lipophiles ; cependant diclofénac et bromfénac sont les plus lipophiles. Les valeurs de log P obtenues avec le modèle SMD avec le rayon coulomb est en bon accord avec les valeurs expérimentales et théoriques. Le modèle de solvation SMD est considéré parmi les meilleurs outils pour la prédiction du coefficient de partage en solution.

Les valeurs du moment dipolaire dans la phase gazeuse montrent que le bromfénac est plus polaire que l'amfénac. Le bromfénac possède une valeur plus élevée du moment dipolaire (3.73 D) que celle de l'amfénac (0.88 D) . Ainsi la substitution du brome en position C4 de l'amfénac augmente le moment.dipolaire. Ces valeurs augmentent nettement en phase aqueuse. Ce résultat est en bon accord avec les résultats de la lipophilie et le coefficient de partage trouvés précédemment. Les résultats précédents permettent de déduire que l'acidité des AINS est fortement liée la lipophilie, et la polarité.

3/ Acidité

3.1/ Acidité en phase gazeuse

Il est connu que la plupart des anti-inflammatoires sont des acides carboxyliques dont le groupe carboxylique est disponible pour toutes interactions [9-10]. En effet, le groupement acide carboxylique est ionisable à pH physiologique. La charge anionique permet la fixation de l'AINS dans le site catalytique en établissant une interaction électrostatique avec un résidu d'enzyme COX chargé positivement. Il est important de connaître leurs caractéristiques acides. L'énergie ΔG , en phase gazeuse, de l'arrachement de protons peut aider à évaluer l'acidité [11] et peut être calculée à partir de l'équation suivante :



$$\Delta G^{\circ}_{\text{gas}} = G^{\circ}_{\text{gas}}(A^{-}) + G^{\circ}_{\text{gas}}(H^{+}) - G^{\circ}_{\text{gas}}(AH) \quad (2)$$

En phase gazeuse, $G_g(H^{+}) = 2,5RT - T\Delta S = 1,48 - 7,76 = -6,28$ kcal/mol [12,13].

Cette méthode a été utilisée pour déterminer l'acidité de plusieurs molécules [14-17]. Le tableau 2 présente les résultats des calculs de l'enthalpie libre de déprotonation. Plus ΔG est faible, plus l'hydroxyl OH du groupement carboxylique est acide. Dans ces conditions, en phase gazeuse, le bromfénac est plus acide que le diclofénac et l'amfénac. Ce résultat est en désaccord avec la lipophilie et l'acidité observée expérimentalement ou trouvées dans sites spécialisés.

Tableau 2: l'acidité en phase gazeuse

Composés	$G_g(\text{ua})$	$\Delta G_g(\text{kcal/mol})$	pK_a
Diclofénac	-1665.456904		
Diclofénac-anion	-1664.917737	326.67	4.15 ^a
Bromfénac	-3433.146563		
Bromfénac-anion	-3432.618371	325.17	3.81 ^a
Amfénac	-859.561375		
Amfénac-anion	-859.030791	332.06	3.95 ^a

a: <https://www.drugbank.ca/drugs/>

Il a été remarqué que pour certaines familles de composés (notamment les alcools et les acides carboxyliques), l'acidité en phase gazeuse (où les effets de solvation sont complètement absents) est complètement renversé dans la phase aqueuse. Par conséquent, il est raisonnable d'utiliser les calculs d'optimisation des géométries en phase aqueuse pour prédire les constantes d'acidité.

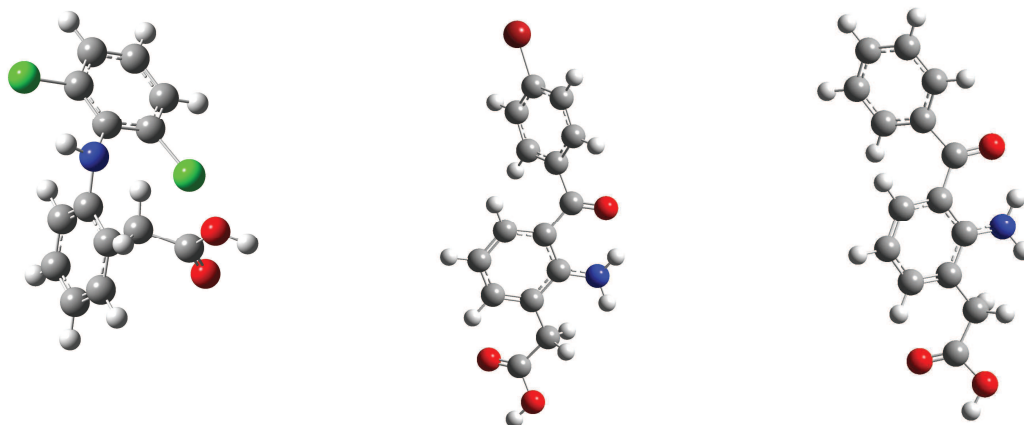


Figure 2: Géométries optimisées en phase gazeuse au niveau M062X/6-311++G(d,p)

3.2/ Acidité en phase aqueuse:

L'acidité des nos molécules en phase aqueuse a été rationalisée en calculant la constante d'acidité avec deux approches quantiques.

Première approche :

Les effets de solvant ont été considérés au moyen des modèles CPCM en effectuant des calculs *single point* d'énergie sur les géométries obtenues en phase gazeuse. Afin de calculer l'énergie libre de Gibbs de solvation $\Delta G^{\circ}_{\text{solv}}$, deux rayons atomiques de la cavité sont utilisés avec CPCM, le rayon UFF (*United Force Field*) et UAHF (*United Atom Topological Model applied on radii optimized for the HF/6-31G(d) level of theory*). Le cycle thermodynamique (figure 3) et les équations données ci dessous représentent un outil pour calculer l'énergie de déprotonation en phase aqueuse $\Delta G^{\circ}_{\text{aq}}$ en utilisant la valeur expérimentale $G^{\circ}_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ qui est de l'ordre de -265.90 kcal/mol [18].

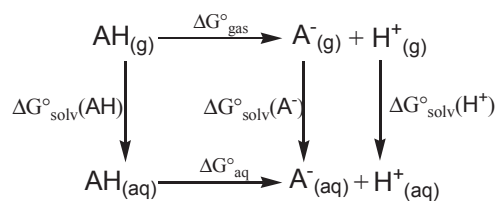


Figure 3: Cycle thermodynamique

$$\Delta G^{\circ}_{\text{aq}} = G^{\circ}_{\text{aq}}(\text{A}^{-}) + G^{\circ}_{\text{aq}}(\text{H}^{+}) - G^{\circ}_{\text{aq}}(\text{AH}) \quad (3)$$

$$\Delta G^{\circ}_{\text{aq}} = \Delta G^{\circ}_{\text{gas}} + \delta \Delta G^{\circ}_{\text{solv}} \quad (4)$$

avec: $\Delta G^{\circ}_{\text{gas}} = G^{\circ}_{\text{gas}}(\text{A}^{-}) + G^{\circ}_{\text{gas}}(\text{H}^{+}) - G^{\circ}_{\text{gas}}(\text{AH})$

$$\delta \Delta G^{\circ}_{\text{solv}} = \Delta G^{\circ}_{\text{solv}}(\text{A}^{-}) + (G^{\circ}_{\text{solv}}(\text{H}^{+}) - (G^{\circ}_{\text{solv}}(\text{AH})))$$

$$\text{pK}_a = \frac{\Delta G^{\circ}_{\text{aq}}}{RT \ln 10} \quad (5)$$

Deuxième approche

La méthode M062X/6-311++G(d,p) combinée au modèle de solvation SMD a été employée dans cette approche. Le modèle SMD a été utilisé dans les optimisations des géométries et les calculs de fréquence (SMD(opt)).

Le tableau 3 suivant résume les valeurs expérimentales et les valeurs obtenus de pK_a par les différents approches.

Tableau 3 : constante d'acidité pK_a

	pK_a ^[a]	pK_a ^[b]	pK_a ^[c]	pK_a ^[d]
Diclofénac	4.15	2.61	9.13	9.00
Bromfénac	3.81	5.19	8.18	9.77
Amfénac	3.95	4.62	8.18	9.81

a: <https://www.drugbank.ca/drugs/>

b: M062X/6-311+G(d,p)/SMD(OPT)

c: M062X/6-311+G(d,p)-CPM/UHF

d: M062X/6-311+G(d,p)-CPCM/UAHF

Les constantes pK_a obtenues avec les niveaux M062X/6-311+G(d,p)-CPM/UFF (single point) et M062X/6-311+G(d,p)-CPCM/UAHF (single point) sont surestimées et en désaccord avec l'expérience ou avec d'autres valeurs calculées ($\Delta pK_a \sim 5-6$ unité). Par contre les valeurs des pK_a en optimisant les géométries de l'acide et sa base conjuguée avec le niveau M062X/6-311+G(d,p)/SMD(OPT) sont proches des autres résultats disponibles ($\Delta pK_a \sim 1.50$ unité).

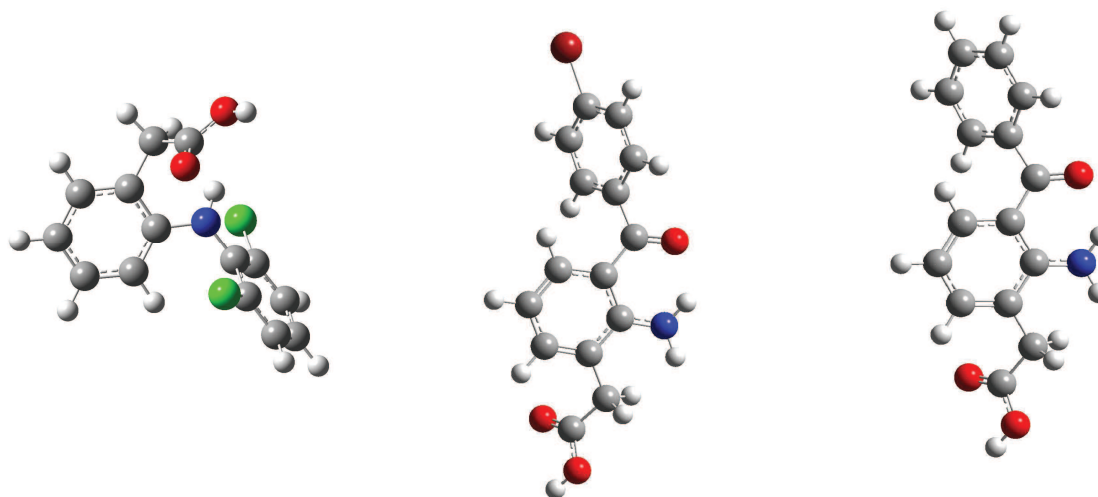


Figure 4: Géométries optimisées en phase aqueuse au niveau M062X/6-311+G(d,p)/SMD

4/ Les indices de réactivité dérivant de la DFT-conceptuelle

4.1/ Indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie

Les orbitales moléculaires frontières (FMO) connues sous le nom la haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO), jouent un rôle cruciale dans les réactivités chimiques de toute molécule, ainsi que les spectres d'absorption [19,20]. D'après le théorème de Koopman [21] associé à la théorie des orbitales moléculaires, les indices de réactivité dérivés de la DFT-conceptuelle; notamment, la dureté chimique (η), la nucléophilie globale (N), le potentiel chimique (μ) chimique et l'électrophilie globale (ω) peuvent être exprimés par les énergies des orbitales HOMO et LUMO.

L'électrophilie globale (ω) exprime une mesure le pouvoir électrophile d'une molécule donnée:

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (6)$$

Où μ désigne le potentiel chimique électronique et η est la dureté chimique absolue. Ces quantités sont calculées comme suit

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (7)$$

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

Une énergie HOMO plus élevée correspond à la molécule la plus réactive dans les réactions avec les électrophiles, tandis qu'une énergie LUMO plus faible est essentielle pour les réactions avec les nucléophiles [22].

Par conséquent, la dureté chimique d'un composé correspond à l'écart entre les orbitales HOMO et LUMO. Il indique clairement que plus l'écart d'énergie HOMO-LUMO est important plus la molécule sera plus rigide vis à vis une réaction [23,24].

La nucléophilie globale d'une molécule est simplement défini en termes d'énergie HOMO comme suit:

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO(TCE)}}$$

où TCE: *tétracyano Ethylene*.

Tous les résultats (en phase gazeuse et aqueuse) sont regroupés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4: les indices de réactivité globaux M062X/6-311+G(d,p) en phase gazeuse

Composé	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	η (eV)	μ (eV)	$\omega = \mu^2 / 2\eta$ (eV)	<u>N (eV)</u>
Diclofénac	-7.62	-0.18	7.45	-3.90	1.02	1.50
Bromfénac	-7.32	-1.23	6.15	-4.31	1.51	1.74
Amfénac	-7.27	-1.02	6.25	-4.15	1.38	1.85

Tableau 5: les indices de réactivité globaux M062X/6-311+G(d,p)/SMD en phase aqueuse

Composé	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	η (eV)	μ (eV)	$\omega=\mu^2/2\eta$ (eV)	N (eV)
Diclofénac	-7.32	-0.11	7.21	-3.71	0.96	1.80
Bromfénac	-7.26	-1.22	6.03	-4.24	1.49	1.87
Amfénac	-7.25	-1.15	6.10	-4.20	1.45	1.87

L'écart énergétique, en phase gazeuse, ou la dureté chimique du bromfénac est 6.15 eV suivi de l'amfénac à 6.25 eV et du diclofénac à 7.45 eV. Le bromfénac est donc légèrement plus réactif (moins dur) que l'amfénac. En général, l'halogénéation améliore la puissance des composés d'intérêt pharmaceutique (Br ~ I > Cl > F > H) [25]. Les mêmes observations sont remarquées en milieu aqueux. Les valeurs de l'écart énergétique ou la dureté chimique diminuent en phase aqueuse pour les trois molécule et par conséquent, ces molécules sont plus réactifs en solution aqueuse.

Dans un autre coté, Il a été prouvé que la réactivité d'une molécule augmente lorsque le potentiel chimique (μ) diminue . Par conséquent, Le bromfénac est plus réactif que l'amfénac.

Le tableau 4 et 5 montre que l'indices global d'électrophilie du diclofénac ($\omega \sim 1$ eV) est inférieur à celui de bromfénac ($\omega = 1.50$ eV) et amfénac ($\omega \sim 1.40$ eV)). Par conséquent, selon l'échelle d'électrophilie, le bromfénac est considéré comme un électrophile fort en le comparant le composé analogue (l'amfénac).

4.2/ Indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie

Dans le but de comprendre la formation du bromfénac à partir de l'amfénac (bromation), nous nous intéressés à analyser les indices locaux d'électrophilie et nucléophilie.

Les indices locaux d'électrophilie ω_k^F et les indices locaux de nucléophilie N_k^F calculés (tableau 7) par les fonctions de Fukui s'écrivent:

$$\omega_k^F = \omega f_k^+ \quad (9)$$

$$N_k^F = N f_k^- \quad (10)$$

Les indices locaux d'électrophilie (ω_k^P) et de nucléophilie (N_k^P) sont calculés par fonctions Parr (la densité de spin atomique (ASD)) [33] (tableau 6) par les relations suivantes:

$$\omega_k^P = \omega P_k^+ \quad (11)$$

$$N_k^P = N P_k^- \quad (12)$$

Schéma 2. Numérotation des atomes de l'amfénac

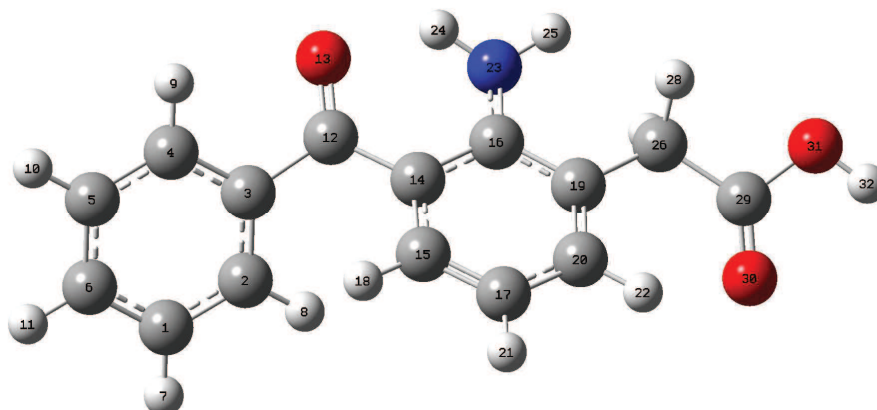


Tableau 6: les indices locaux d'électrophile et nucléophile (NPA, Parr)

	NPA				Parr			
	f_k^+	f_k^-	ω_k^F (eV)	N_k^F (eV)	P_k^+	P_k^-	ω_k^P (eV)	N_k^P (eV)
AMFENAC								
C1	0.019	0.010	0.026	0.018	-0.058	-0.008	-0.080	-0.015
C2	0.033	-0.006	0.046	-0.011	0.048	0.004	0.066	0.008
C4	0.055	0.011	0.076	0.020	0.121	0.004	0.167	0.008
C5	0.012	0.016	0.017	0.029	-0.034	0.002	-0.046	0.003
C6	0.098	0.032	0.136	0.058	0.140	0.001	0.193	0.002
C15	0.065	-0.010	0.089	-0.018	0.073	-0.089	0.101	-0.164
C17	-0.003	0.220	-0.004	0.408	-0.092	0.392	-0.127	0.725
C20	0.105	-0.034	0.144	-0.063	0.151	-0.124	0.208	-0.229

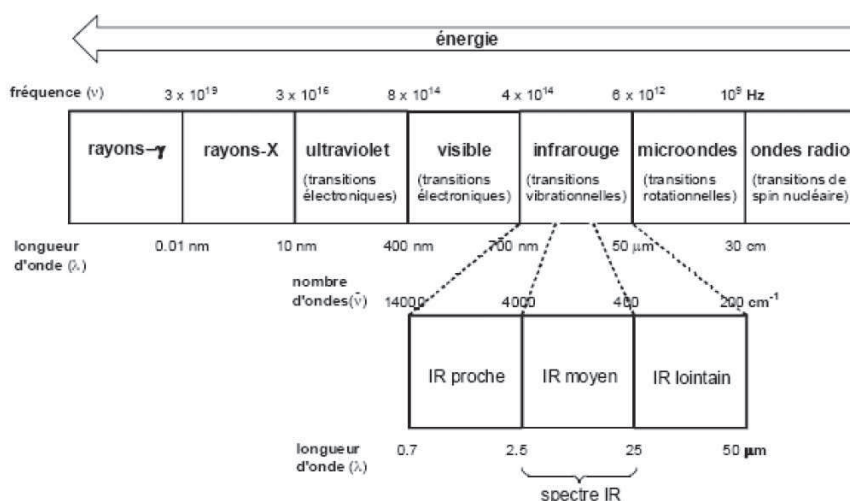
Les valeurs des indices locaux de nucléophilie (N_k^F) et les indices locaux d'électrophilie (ω_k^F) pour les atomes C1,C2,C4,C5,C6,C15,C17 et C20 de l'amfénac (schéma 1) sont représentés dans le **Tableau 6**.

A partir de ce tableau, on peut constater que les valeurs ω_k^F de l'atome C6 (numéroté C4 dans la littérature) et C20, calculées par l'approche NPA (Parr), sont 0,136 eV (0.193 eV) et 0.144 eV (0.208 eV) respectivement. Les résultats obtenus en utilisant l'analyse NPA ou les indices de Parr montrent que les sites C6 et C20 (caractérisés par la valeur la plus élevée de ω_k^F) seront les plus favorables pour une attaque nucléophile (Br^-) conduisant au bromfénac (dans le cas C6). D'autres part, le site C17 (caractérisé par la valeur la plus élevée de $N_k^F=0.408$, $N_k^P=0.725$) est le plus favorable pour une attaque électrophile (Br^+).

5/ Prédiction des propriétés d'absorption par la spectroscopie UV-visible.

La spectroscopie est l'étude des propriétés de la matière à travers son interaction avec divers types de rayonnement (principalement le rayonnement électromagnétique). La spectrométrie UV-VIS est l'une des plus anciennes techniques instrumentales d'analyse. La spectroscopie d'absorption UV-Vis est la mesure de l'atténuation d'un faisceau lumineux après son passage à travers un échantillon ou après réflexion une surface d'échantillon. Il s'agit de la mesure de la conséquence de l'interaction des rayonnements électromagnétiques dans le domaine UV et/ou le visible (schéma 3) avec les espèces absorbantes comme, atomes, molécules ou ions.

Schéma 3. Spectre électromagnétique



5.1/ Origine et caractéristiques du spectre UV-Visible

Le spectre UV-VIS est le résultat de l'interaction du rayonnement électromagnétique dans la région l'UV-Visible avec des molécules, des ions ou des complexes. Il constitue la base de l'analyse de différentes substances telles que inorganiques, organiques et biomolécules. Ces applications sont rencontrées dans le domaine de la recherche, l'industrie, les laboratoires cliniques et dans l'analyse chimique d'échantillons environnementaux. Il est donc important de se renseigner sur l'origine du spectre UV-VIS et ses caractéristiques.

Un spectre est un tracé de l'intensité de l'énergie détectée en fonction de la longueur d'onde (ou masse ou quantité de mouvement ou fréquence, etc.). Un spectre peut être utilisé pour obtenir des informations sur l'énergie des niveaux atomiques et moléculaire, les géométries moléculaires, les liaisons chimiques, les interactions des molécules et les mécanismes. Généralement, les spectres sont utilisés pour identifier les composants d'un échantillon (analyse qualitative).

5.2/ Absorption moléculaire

Les spectres d'absorption moléculaire sont beaucoup plus complexes que ceux de l'absorption atomique en raison d'un grand nombre d'états énergétiques possibles. Le spectre d'absorption de tout composé est un rayonnement absorbé de différentes fréquences, qui est déterminé par la composition atomique et moléculaire du matériel. Seuls les rayonnements de fréquences particulières sont généralement absorbés et qui correspond à la différence d'énergie entre deux états quantiques des molécules (figure 5). Cette absorption entre deux états est connue sous le nom de raie d'absorption où un spectre peut avoir de nombreuses raies.

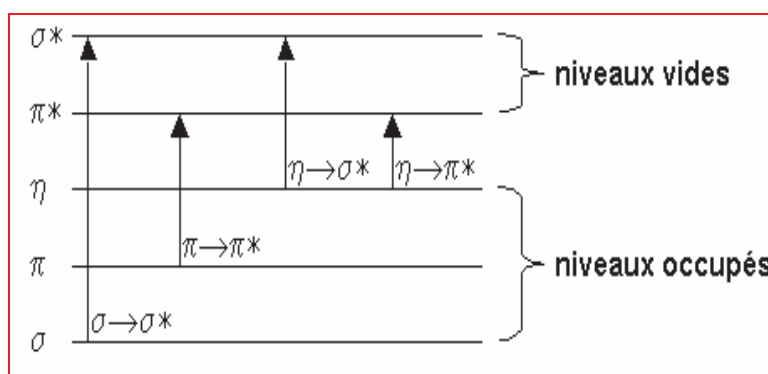


Figure 5: Différentes types de transitions électroniques en UV-VIS.

5.3/ Résultats

Les études spectrales du diclofénac, du bromfénac et de l'amfénac ont été réalisées en utilisant TD-DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p) en phases gazeuse et dans le DMSO. La TD-DFT est une méthode fiable pour le calcul de l'état excité [26,27] qui fournit des résultats précis. Pour obtenir la nature et l'énergie de transition électronique, la prédiction des premiers états excités est effectuée. L'énergie d'excitation calculée et la longueur d'onde sont résumés dans le tableau 7.

En phase gazeuse, les résultats montrent que pour l'amfénac et le bromfénac, l'énergie la plus faible est due à l'excitation de l'électron de HOMO au LUMO. Les maxima d'absorption (λ_{max}) de ces deux molécules, correspondent à la transition HOMO→LUMO. Le maximum d'absorption (λ_{max}) du bromfénac (373 nm) est supérieur de ~6 nm à celui de l'amfénac (367.4 nm). Cela signifie que la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de brome est accompagnée d'un effet bathochrome (déplacement vers les λ les plus grandes) qui diminue l'énergie d'absorption.

Tableau 7: Propriétés spectroscopiques des AINS étudiés

composé	Phase gazeuse			DMSO		
	Transition orbitalaire	Energie d'excitation (eV)	λ (nm)	Transition orbitalaire	Energie d'excitation (eV)	λ (nm)
Diclofénac	HO→LU+1	4.30	288.3	HO→LU+1	4.33	286.2
	HO→LU	4.34	285.0	HO→LU	4.35	284.7
Bromfénac	HO→LU	3.32	373.0	HO→LU	3.28	377.8
	HO-1→LU	4.38	282.8	HO-1→LU	4.37	283.6
Amfénac	HO→LU	3.37	367.4	HO→LU	3.33	372.1
	HO-1→LU	3.73	332.0	HO-1→LU	3.77	328.5

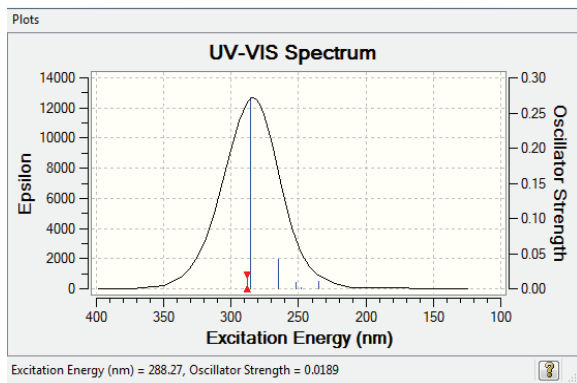
La figure 5 montre la variation des énergies d'absorption dans les deux phases. En phase gazeuse, le spectre d'absorption du bromfénac à deux pics, le pic d'intensité maximum est observé à 3,32eV (373 nm) associé à la transition HOMO→LUMO et le deuxième pic à 4,38 eV (282.8 nm) correspondant à la transition HOMO-1→LUMO. Pour l'amfénac, le spectre d'absorption présente un pic unique observé à 3,37 eV (367.4 nm), est associé à la transition électronique HOMO→LUMO.

Par contre, la longueur d'onde maximale d'absorption du diclofénac est $\lambda_{\text{max}}=288$ nm (4.30 eV) qui correspond à la transition HOMO→LUMO+1. Le spectre d'absorption du diclofénac présente un pic d'intensité maximale observé à 4,34 eV (285 nm) associé à la transition électronique HOMO→LUMO. Il a été observé que pour toutes les molécules étudiées, les résultats et les spectres UV-VIS obtenus dans le DMSO présentent les mêmes allures à ceux de la phase gazeuse.

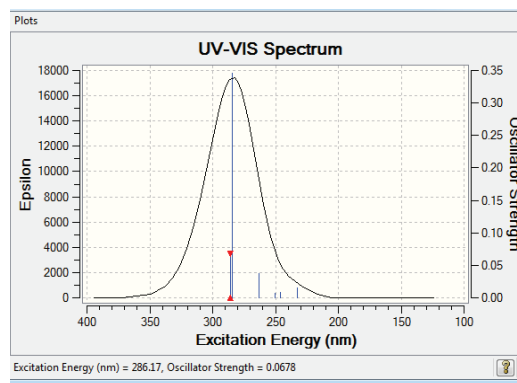
Il est intéressant de noter que l'énergie d'absorption correspondant à la transition HOMO→LUMO est comparable avec la valeur de l'écart énergétique. La molécule avec un petit écart d'énergie HOMO→LUMO possède longueur d'onde d'absorption maximale. Cela signifie que le bromfénac est effectivement plus réactif que l'amfénac. Ce résultat est en accord avec des études expérimentales qui montrent que le bromfénac avait une activité inhibitrice plus forte sur les cyclooxygénases COX-1 ou COX-2 que l'amfénac [28-32].

DICLOFENAC

Phase gazeuse

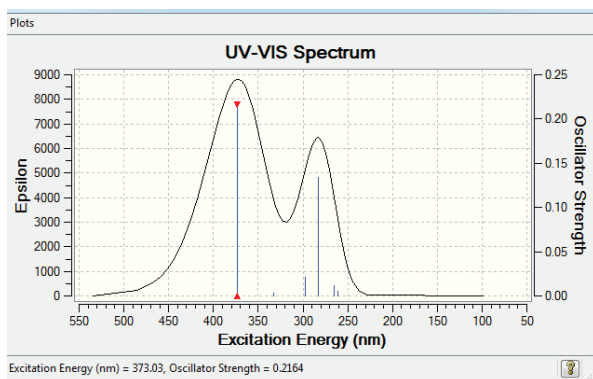


DMSO

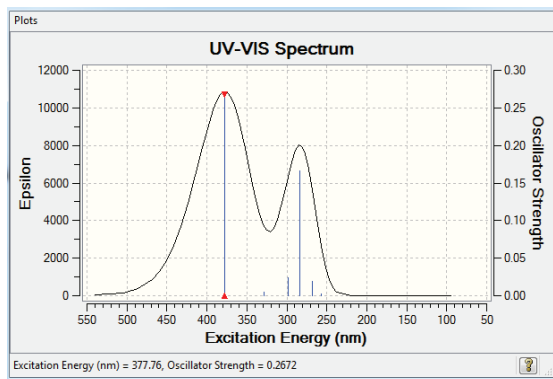


BROMFENAC

Phase gazeuse

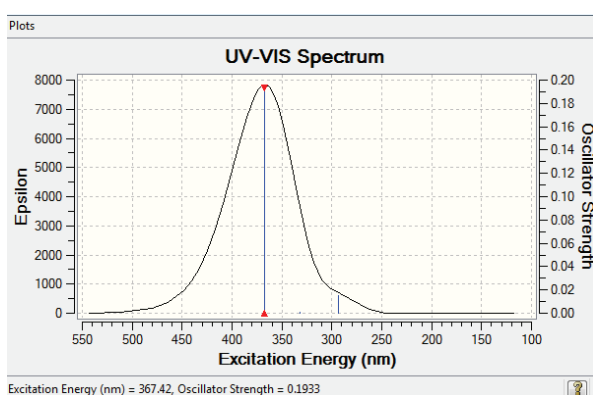


DMSO



AMFENAC

Phase gazeuse



DMSO

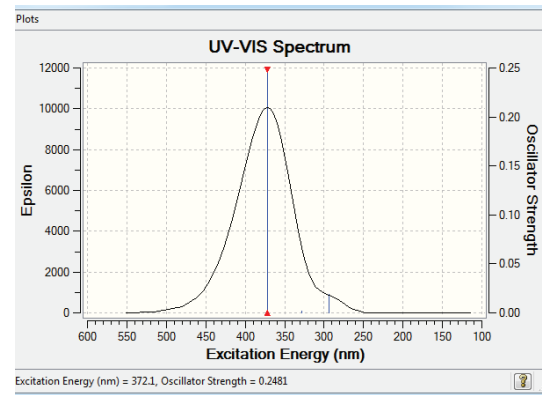


Figure 6: les spectre UV-visible des AINS obtenus au niveau TD-B3LYP/6-31G(d,p)

Bibliographie:

- [1] Taylor, DeCarlos E.; Ángyán, János G.; Galli, Giulia; Zhang, Cui; Gygi, Francois; Hirao, Kimihiko; Song, Jong Won; Rahul, Kar; Anatole von Lilienfeld, O. (2016-09-23). "Blind test of density-functional-based methods on intermolecular interaction energies". *The Journal of Chemical Physics*. **145** (12): 124105.
- [2] Runge, Erich; Gross, E. K. U. (1984). "Density-Functional Theory for Time-Dependent Systems". *Physical Review Letters*. **52** (12): 997–1000.
- [3] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," *J. Phys. Chem. B*, (2009) 113, 18,6378-6396.
- [4] a/ V. Barone and M. Cossi, "Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model," *J. Phys. Chem. A*, **102** (1998) 1995-2001.
b/ M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, and V. Barone, "Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model," *J. Comp. Chem.*, **24** (2003) 669-81.
- [5] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., et al. (2009) Gaussian09, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford.
- [6] Remko, M., Remkova, A. and Broer, R. (2016) Theoretical Study of Molecular Structure and Physicochemical Properties of Novel Factor Xa Inhibitors and Dual Factor Xa and Factor IIa Inhibitors. *Molecules* , 21, 185.
- [7] Remko, M., Broer, R. and Remkova, A. (2014) A Comparative Study of the Molecular Structure, Lipophilicity, Solubility, Acidity, Absorption and Polar Surface Area of Coumarinic Anticoagulants and Direct Thrombin Inhibitors. *RSC Advances* , 4, 8072-8084.
- [8] Remko, M., Remkova, A. and Broer, R. (2016) A Comparative Study of Molecular Structure, pKa, lipophilicity, Solubility, Absorption and Polar Surface Area of Some Antiplatelet Drugs. *International Journal of Molecular Sciences* , 17, 388.
- [9] Sorenson, J.R. (1976) Copper Chelates as Possible Active Forms of the Antiarthritic Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* , 19, 135-148.
- [10] Sorensen, J.R. (1982) Metal Ions in Biological Systems. Marcel Dekker, New York, Vol. 14, 77-124.
- [11] Milan, R. (2003) Theoretical Study of Molecular Structure and Gas-Phase Acidity of Some Biologically Active Sulfonamides. *The Journal of Physical Chemistry A*, 107, 720-725.

- [12] Lim, C., Bashford, D. and Karplus, M. (1991) Absolute pKa Calculations with Continuum Dielectric Methods. *The Journal of Physical Chemistry* , 95, 5610-5620.
- [13] Topol, I.A., Tawa, G.J., Burt, S.K. and Rashin, A.A. (1997) Calculation of Absolute and Relative Acidities of Substituted Imidazoles in Aqueous Solvent. *The Journal of Physical Chemistry A*, 101, 10075-10081.
- [14] Assoma, A.B., Bede, A.L., Kone, M. and N'Guessan, Y.T. (2010) Theoretical Study of Stability, Tautomerism, Equilibrium Constants (pkT), Activation Energies and Acidity of 6-Thioxanthine in Gas and Aqueous Phase by the Ab Initio Method and Functional Density Theory Calculations. *European Journal of Scientific Research*, 44, 337-354.
- [15] Assoma, A.B., Bede, A.L., Yapo, K.D., N'Guessan, B.R. and Bamba, E.-H.S. (2018) Etude Theorique de la Stabilite, de la Tautomerie et de L'acidite de la 2,6-Dithioxanthine Par la Methode de la Theorie de la fonctionnelle de Densite. *European Journal of Scientific Research* , 149, 148-152.
- [16] Assoma, B.A., Bede, L.A., N'Guessan, R.B., Kone, S., Bamba, S.E. and N'Guessan, T.Y. (2018) Stability, Tautomerism and Acidity of Xanthine by the Density Functional Theory (DFT). *Journal of Current Chemical and Pharmaceutical Sciences* , 8, 114.
- [17] Assoma, A.B., Kone, M., Alao, L.L, Bede, A.L., Kone, S., N'Guessan, B.R., Bamba, E.-H.S. and N'guessan, Y.T. (2019) Density Functional Theory (B3LYP/6-311+G(d,p)) Study of Stability, Tautomerism and Acidity of 2-Thioxanthine in Gas and Aqueous Phases. *International Journal of Computational and Theoretical Chemistry*, 7, 49-55.
- [18] Kelly, C.P., Cramer, C.J., Truhlar, D.G. Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110 (32), 16066-81.
- [19] Mohd, S., AlFaify, S., Haider, A. and Shabbir, M. (2015) First Principal Studies of Spectroscopic (IR and Raman, UV-Visible), Molecular Structure, Linear and Nonlinear Optical Properties of L-Arginine p-Nitrobenzoate Monohydrate (LANB): A New Non-Centrosymmetric Material. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* , 147, 84-92.
- [20] Bede, A.L., Assoma, A.B., Yapo, K.D., Kone, M.G.-R., Kone, S., Kone, M., N'Guessan, B.R. and Bamba, E.-H.S. (2018) Theoretical Study by Density Functional Theory Method (DFT) of Stability, Tautomerism, Reactivity and Prediction of Acidity of Quinolein-4-One Derivatives. *Computational Chemistry* , 6, 57-70.

- [21] Koopmans, T. (1933) Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica* , 1, 104-113.
- [22] Rauk, A. (2001) *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*. 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York, 34.
- [23] Pearson, R.G. (1985) Absolute Electronegativity: An Hardness Correlated. *Journal of the American Chemical Society* , 107, 6801-6806.
- [24] Pearson, R.G. (1987) Recent Advances in the Concept of Hard and Soft Acids and Bases. *Journal of Chemical Education*, 64, 561-567.
- [25] Walsh, D.A., Moran, H.W., Shamblee, D.A., Uwaydah, I.M., Welstead, W.J.Jr., et al. (1984) Antiinflammatory Agents 3 Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-amino-3-benzoylphenyl Acetic Acid and Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11, 1379-1388.
- [26] Wang, D., Hao, C., Wang, S., Dong, H. and Qiu, J. (2012) Time-Dependent Density Functional Theory Study on the Electronic Excited-State Hydrogen Bonding of the Chromophore Coumarin 153 in a Room Temperature Ionic Liquid. *Journal of Molecular Modeling* , 18, 937-945.
- [27] Mysamy, K., Ramasamy, K. and Lakshmi pathi, S. (2013) Spectroscopic Investigations and Hydrogen Bond Interactions of 8-Aza Analogues of Xanthine, Theophylline and Caffeine: A Theoretical Study. *Journal of Molecular Modeling*, 19, 1835-1851.
- [28] Kida, T., Kozai, S., Takahashi, H., Isaka, M. and Tokushige, H. (2014) Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinochoroidal Tissues in Rabbits. *PLoS ONE*, 9, e96481.
- [29] Kim, S.J., Flach, A.J. and Jampol, L.M. (2010) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* , 55, 108-133.
- [29] Ruiz, J., Lopez, M., Mila, J., Lozoya, E. and Lozano, J.J. (1993) QSAR and Conformational Analysis of the Antiinflammatory Agent Amfenac and Analogues. *Journal of Computer -Aided Molecular Design*, 7, 183-198.
- [31] Ogawa, T., Sakaue, T., Terai, T. and Fukiage, C. (1995) Effects of Bromfenac Sodium, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, on Acute Ocular Inflammation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* , 99, 406-411.
- [32] Waterbury, L.D., Silliman, D. and Jolas, T. (2006) Comparison of Cyclooxygenase Inhibitory Activity and Ocular Anti-Inflammatory Effects of Ketorolac Tromethamine and Bromfenac Sodium. *Current Medical Research and Opinion*, 22, 1133-1140.

CONCLUSION GENERALE

Nous avons étudié quelques propriétés physico-chimiques du diclofénac, du bromfénac et de l'amfenac en utilisant les méthodes de la chimie quantique DFT-M062X/6-311++G(d,p) et les propriétés spectroscopiques avec la méthode TD-DFT.

Dans le but d'étudier de la lipophile entre la phase organique (n-octanol) et la phase aqueuse, nous avons calculé le coefficient de partage Log P avec la méthode M062X/6-311++G(d,p) combinée au modèle de solvation SMD. Les valeurs obtenues montrent que, le diclofénac et le bromfénac sont des composés très lipophiles et elles sont en bon accord avec les valeurs trouvées dans la littérature.

L'évaluation de la polarité à travers le moment dipolaire montre que le diclofénac est plus polaire que le bromfénac et l'amfenac. Les moments dipolaires augmentent avec la polarité du milieu.

Dans le but d'exprimer l'acidité en phase gazeuse, nous avons calculé l'enthalpie libre de Gibbs de déprotonation des composés étudiés. Les résultats montrent que le bromfénac ($\Delta G_{\text{déprot}}$ la plus faible) est plus acide que l'amfenac suivi du diclofénac ($\Delta G_{\text{déprot}}$ la plus grande). Un résultat qui est en désaccord avec l'acidité réelle d'où le recours à l'optimisation des géométries de nos molécules en phase aqueuse. L'acidité en phase aqueuse a été rationalisée en calculant la constante d'acidité avec deux approches quantiques. Les valeurs des pK_a obtenues avec les niveaux M062X/6-311+G(d,p)-CPM/UFF (single point) et M062X/6-311+G(d,p)-CPCM/UAHF (single point) ont été surestimées avec un écart $\Delta pK_a \sim 5$ unité et en désaccord avec les autres résultats (expérimentaux ou théoriques). Par contre les valeurs des pK_a en optimisant les géométries de l'acide et sa base conjuguée avec le niveau M062X/6-311+G(d,p)/SMD(OPT) sont très proches à celles obtenues expérimentalement où (théoriques) avec une estimation de $\Delta pK_a \sim 1.50$ unité

L'écart énergétique ou la dureté chimique, en phase gazeuse, du bromfénac est 6.15 eV suivi de l'amfenac à 6.25 eV et du diclofénac à 7.45 eV. Le bromfénac est donc légèrement plus réactif (moins dur) que son analogue l'amfenac. En général, l'halogénéation améliore la puissance des médicaments (Br \sim I > Cl > F > H). Les valeurs de la dureté chimique diminuent en phase aqueuse pour les trois molécules et par conséquent, ces médicaments sont plus réactifs en solution aqueuse.

D'un un autre coté, Il a été prouvé que la réactivité d'une molécule augmente lorsque le potentiel chimique (μ) diminue . Par conséquent, Le bromfénac présente le potentiel chimique le plus faible et par conséquent est il est considéré comme le plus réactif

L'indice global d'électrophilie du diclofénac ($\omega \sim 1\text{eV}$) est inférieur à celui de bromfénac ($\omega = 1.50\text{ eV}$) et amfénac ($\omega \sim 1.40\text{ eV}$). Par conséquent, selon l'échelle d'électrophilie, le bromfénac est considéré comme un électrophile fort en le comparant avec son analogue (l'amfénac).

Le calcul des indices locaux de plusieurs sites de l'amfénac indique que les valeurs d'électrophilie locale ω_k^F de l'atome C6 et C20, calculées par l'approche NPA (Parr), sont 0,136 eV (0.193 eV) et 0.144 eV (0.208 eV) respectivement. Les résultats obtenus montrent que les sites C6 et C20 (caractérisés par la valeur la plus élevée de ω_k) seront les plus favorables pour une attaque nucléophile (Br^-) conduisant au bromfénac (dans le cas C6). D'autres part, le site C17 (caractérisé par la valeur la plus élevée de $N_k^F = 0.408$, $N_k^P = 0.725$) est le plus favorable pour une attaque électrophile (Br^+).

En effet, les spectres d'absorption UV- visible et les calculs TD-DFT montrent que pour les AINS le bromfénac et l'amfénac, la transition d'énergie la plus faible est due à l'excitation ou la transition HOMO \rightarrow LUMO. L'énergie d'absorption correspondant à la transition HOMO \rightarrow LUMO est comparable à la valeur de l'écart énergétique. Par contre, la longueur d'onde maximale d'absorption du diclofénac correspond à la transition HOMO \rightarrow LUMO+1.

ملخص

في هذا العمل ، أجرينا دراسة كمية على بعض الخصائص الفيزيائية والكيميائية للأدوية (ديكلوفيناك ، برومفيناك وأمفيناك). للقيام بذلك ، استخدمنا الأساليب على المستوى النظري. أظهرت دراسة محبة الدهون أن ديكلوفيناك وبرومفيناك محبوبان للغاية للدهون. تم تقدير قيم معامل التقسيم المحسوبة بشكل جيد. أظهر حساب ثابت الحموضة أن اختيار نموذج الذوبان هو خطوة حاسمة. تكشف نتائج وحسابات مؤشر التفاعل أنه بالنسبة لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الثلاثة قابلة للمقارنة بقيمة فرق الطاقة. أظهرت طاقة الامتصاص المقابلة للانتقال. فإن أقل انتقال للطاقة يرجع إلى الإثارة من مدار LUMO إلى مدار HOMO . نتائجا بينت أن برومفيناك أكثر تفاعلاً من امفيناك

تم إجراء الحسابات باستخدام برنامج Gaussian 09.

الكلمات المفتاحية: SMD ؛ DFT CPCM معامل التقسيم. الحموضة ،

Résumé

Dans ce travail, nous avons mené une étude quantique sur quelques propriétés physico-chimiques des médicaments (diclofénac, bromfénac et amfénac). Pour ce faire, nous avons utilisé les méthodes DFT et TD-DTF au niveau théorique B3LYP/6-311+G(d, p). L'étude de lipophilie montre que le diclofénac et le bromfénac sont très lipophiles. Les valeurs de coefficient de partage Log P calculées ont été bien estimées. le calcul de la constante d'acidité pKa a montré que le choix du modèle de solvation est une étape cruciale. Les résultats des indices de réactivité et les calculs TD-DFT révèlent que pour les trois AINS, la transition d'énergie la plus faible est due à l'excitation de l'orbitale HOMO à LUMO. L'énergie d'absorption correspondant à la transition HOMO→LUMO est comparable à la valeur de l'écart énergétique. Nos résultats ont montré que le bromfénac est plus réactif que l'amfénac..

Les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09.

Mots-Clés : coefficient de partage; acidité, DFT-conceptuelle; CPCM; SMD

Abstract

In this work, we conducted a quantum study on some physico-chemical properties of drugs (diclofenac, bromfenac and amfenac). To do this, we used the methods at the theoretical level. The lipophilicity study shows that diclofenac and bromfenac are very lipophilic. The calculated partition coefficient values were well estimated. the calculation of the acidity constant showed that the choice of the solvation model is a crucial step. The reactivity index results and calculations reveal that for the three NSAIDs, the lowest energy transition is due to excitation from the HOMO to LUMO orbital. The absorption energy corresponding to the HOMO→LUMO transition is comparable to the value of the energy gap. Our results showed that bromfenac is more reactive than amfenac..

The calculations were carried out with the Gaussian 09 program.

Keywords: partition coefficient; acidity, DFT-conceptual; CPCM; SMD