



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



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité : *Chimie théorique et computationnelle*

Par :

M^{me} SADALLAH Nadjat

Sur le thème

Etude quanta-chimique et prédiction des propriétés physico-chimiques des composés d'intérêt pharmaceutique et des colorants

Soutenue publiquement le ...2025 à Tlemcen devant le jury composé de:

M^{me} DALI YAHIA Sihem
Mr CHARIF Imad Eddine
Mr HAMZA REGUIG Farouk
M^{me} CHEMOURI Hafida
M^{me} BELLIFA Khadidja

Professeur
Maître de Conférences A
Professeur
Professeur
Maître de Conférences A

Université de Tlemcen
Université de Tlemcen
Université Oran 1
ESSA de Tlemcen
Université de Tlemcen

Présidente
Directeur de thèse
Examinateur
Examinatrice
Examinatrice

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire
(LATA2M), BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*



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



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité : *Chimie théorique et computationnelle*

Par :

M^{me} SADALLAH Nadjjet

Sur le thème

Etude quanta-chimique et prédiction des propriétés physico-chimiques des composés d'intérêt pharmaceutique et des colorants

Soutenue publiquement le ...2025 à Tlemcen devant le jury composé de:

M^{me} DALI YAHIA Sihem
Mr CHARIF Imad Eddine
Mr HAMZA REGUIG Farouk
M^{me} CHEMOURI Hafida
M^{me} BELLIFA Khadidja

Professeur
Maître de Conférences A
Professeur
Professeur
Maître de Conférences A

Université de Tlemcen
Université de Tlemcen
Université Oran 1
ESSA de Tlemcen
Université de Tlemcen

Présidente
Directeur de thèse
Examineur
Examinatrice
Examinatrice

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire
(LATA2M), BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

°°° Dédicaces °°°

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents pour leur soutien et pour leurs énormes sacrifices

Mon mari pour son dévouement et son compréhension.

Mes enfants Djamel et Djubran, mes frères et mes sœurs.

Mes oncles et mes tantes et toute la famille SADALLAH et la famille TEBOUT qui m'ont appris le sens de la cohésion familiale.

Mes collègues de laboratoire.

Mes chères amies.

A tous ceux qui me sont chers

°°° Remerciements °°°

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M) domicilié l'Université de Tlemcen (Faculté des Sciences, Département de Chimie) et dirigé par Mme la Professeure Latifa NEGADI.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur Imad Eddine CHARIF , Maitre de Conférences à l'université de Tlemcen, qui a accepté de m'encadrer durant les années de cette thèse et de m'avoir fait découvrir de nouvelles notions de la chimie théorique et de modélisation moléculaire. Je le remercie plus particulièrement pour sa patience, son soutien et son aide précieuse.

J'adresse mes très vifs remerciements à Madame Sihem DALI YAHIA, Professeur à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur Farouk HAMZA REGUIG Professeur à l'Université Ahmed Ben Bella d'Oran 1 pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce manuscrit et je suis très honorée de le compter parmi les membres du jury.

Mes sincères remerciements sont adressés également à Madame Hafida CEMOURI, Professeur à l'ESSA de Tlemcen, pour avoir acceptée de juger ce travail.

Je remercie vivement Madame Khadidja BELLIFA, Maitre de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie chaleureusement mes parents, mon mari pour leurs encouragements et leur soutien permanents durant ces année d'études.

Je souhaite également exprimer ma gratitude à tous les membres du laboratoire de Thermodynamique et Modélisation en particulier les membres de l'équipe de Chimie Théorique et Computationnelle.

Enfin, je remercie tous qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail..

Liste des abréviations.....	
INTRODUCTION GÉNÉRALE	
Références bibliographiques.....	07
CHAPITRE I : GÉNÉRALITES	
I. Introduction.....	10
II. Généralités sur les médicaments.....	10
II.1. Introduction aux médicaments	10
II.2. Aperçu historique sur la découverte et conception de médicaments.....	11
II.3. Remplacement bioisostériques.....	14
II.3.1. Introduction d'un groupement dans une position non substitués.....	14
II.3.2. le remplacement d'un groupement par un autre groupement.....	15
II.4. Rôle de la chimie médicinale dans la conception des médicaments.....	16
II.5. Conception de médicaments assistée par ordinateur (CAO).....	17
II.6. Outils de la chimie médicinale.....	19
II.6.1. Modélisation In Silico.....	19
II.6.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	20
II.6.3. Signification A D M E T.....	22
1. Absorption.....	22
1.1. Différents paramètres d'Absorption	22
1.1.1. Absorption intestinale humaine (HIA).....	22
1.1.2. Adénocarcinome du côlon humain(Caco-2).....	22
1.1.3. MDCK Perméabilité.....	23
2. Distribution.....	23
2.1. Différents paramètres de distribution.....	23
2.1.1. La liaison aux protéines plasmatiques(PPB).....	23
2.1.2. La Barrière Hémato Encéphalique (BBB).....	23
3. Métabolisme.....	24
4. Élimination ou Excrétion.....	24
5. Toxicité.....	24
5.1. Différents paramètres de Toxicité.....	24

Sommaire

5.1.1. Gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG).....	24
5.1.2. Test d'Ames.....	25
III. Généralités sur les colorants.....	25
III.1. Introduction.....	25
III.2. Historique des colorants.....	26
III.3. Aspect chimique des colorants.....	27
III.4. Colorants azoïques.....	28
III.4.1. Colorants Sudan et ses dérivés.....	28
Références bibliographiques	30

CHAPITRE II : MÉTHODES ET OUTILS THÉORIQUES

Partie A : les méthodes quanto-chimiques

I. Introduction.....	34
II.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	35
II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	35
II.1.2. Méthode de Hartree-Fock.....	36
II.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	37
II.1.4. Défauts de la méthode HFR (Hartree- Fock-Roothaan).....	38
II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	39
II.2.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn.....	39
II.2.2. Méthode de Kohn et Sham.....	40
II.2.3. Approximation de la densité locale LDA.....	42
II.2.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	43
II.2.5. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	43
II.2.6. Les fonctionnelles du Minnesota.....	44
II.3. Bases d'orbitales atomiques.....	45
II.3.1. Orbitales de Type Slater (STO)	45
II.3.2. Base minimale STO-3G.....	47
II.3.3. Bases de Pople N-MLG (split valence)	47
II.4. Les Modèles de solvatation.....	48
II.4.1. Modèle SCRF.....	50
II.4.2. Modèle PCM (Polarizable continuum model)	52
II.4.3. Modèle SMD.....	53

Sommaire

Références bibliographiques.....	55
Partie B : Théories et Modèles Théoriques de Réactivité Chimique	
I.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO.....	58
I.1.1. Principe de la théorie FMO.....	58
I.1.2. Inconvénients de la théorie FMO.....	60
I.2. Théorie de l'état de transition.....	61
I.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.....	62
I.3.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle.....	62
I.3.1.1. Potentiel chimique électronique.....	62
I.3.1.2. Dureté globale et mollesse globale.....	63
I.3.1.3. Indice d'électrophilie globale.....	64
I.3.1.4. Indice de nucléophilie globale.....	65
Références bibliographiques.....	66

CHAPITRE III : APPLICATIONS, RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

APPLICATION 1: Etude théorique de la tautomérie, des propriétés physicochimiques et ADMET des dérivés de la 2-pyridone

1. Introduction.....	68
2. Méthodologie des calculs.....	71
2.1. Indices globaux de réactivité.....	71
2.2. Coefficient de partage et constante d'acidité.....	72
3. Résultats et discussions.....	72
3.1. Indices globaux de réactivité.....	72
3.2. Tautomérisation.....	74
3.2.1 Mécanisme A.....	42
3.2.2. Mécanisme B.....	76
3.3. Acidité.....	78
3.4. Affinité protonique (PA) et Basicité (GB)	79
3.5. Lipophilie log Po/w.....	80
3.6. Analyse ADMET.....	81
4. Conclusion.....	84
Références bibliographiques.....	86

Sommaire

APPLICATION 2: Etude de l'effet des remplacements bioisostériques sur la lipophilie et les propriétés ADMET de quelques composés d'intérêt pharmaceutique.

1. Introduction.....	91
2. Méthodologie des calculs.....	94
3. Résultats et discussions.....	95
3.1. Le remplacement d'un groupement hydroxy (ou méthoxy) par l'atome de Fluor.....	95
3.1.1. indices globaux de réactivité.....	95
3.1.2. Coefficient de partage.....	96
3.1.3. Propriétés ADMET.....	97
3.2. Le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome de soufre.....	100
3.2.1. Indices globaux de réactivité.....	100
3.2.2. Coefficient de partage.....	102
3.2.3. Propriétés ADMET.....	103
4. Conclusion.....	109
Références bibliographiques.....	111

APPLICATION 3: Etude théorique de la tautomérie, la lipophilie et les propriétés ADMET des colorants Sudan I et Sudan III

1. Introduction.....	114
2. Méthodologie des calculs.....	116
2.1. Indices globaux de réactivité.....	116
2.2. Coefficient de partage.....	117
2.3. Analyse NBO.....	117
3. Résultats et discussions.....	118
3.1. Indices globaux de réactivité.....	118
3.2. Tautomérisation.....	119
3.3. Lipophilie log $P_{o/w}$	122
3.4. Analyse ADMET.....	125
4. Conclusion.....	128
Références bibliographiques.....	129
CONCLUSION GÉNÉRALE	134

ANNEXE

RESUMES

LISTE DES ABREVIATIONS

ADMET	Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité
BBB	Barrière hémato-encéphalique
B3LYP	Becke 3-Paramètre Lee-Yang-Parr
BOT	Bas du puits de potentiel
Caco2	Adenocarcinoma du colon human
CAO	Conception de médicaments assistée par ordinateur
CDFT	Théorie de Fonctionnelle de Densité Conceptuelle
CYP450	Cytochromes P450
Da	Dalton
DFT	Théorie de Fonctionnelle de Densité
ED₅₀	la dose produisant une réponse thérapeutique efficace dans 50 % de l'échantillon testé.
EFSA	L'Autorité européenne de sécurité des aliments
FMO	Orbitales Moléculaires Frontières
FMOT	Théorie des Orbitales Moléculaires Frontières
GB	Basicité en phase gazeuse
GGA	Approximation de Gradient Généralisée
GTO	Orbitale type Gaussian
HBA	Liaison Hydrogène Accepteur
HBD	Liaison Hydrogène Donneur
hERG	gène humain lié à l'éther-a-go-go
HF	Hartree-Fock
HIA	Absorption intestinale humaine
HOMO	Orbitale moléculaire le plus Occupé
HPYR	Hydroxypyridine
IRC	Coordonné de Réaction Intrinsèque
KS	Kohn et Sham
LDA	Approximation de Densité Locale
LD₅₀	Dose Létale
LUMO	Orbitale moléculaire le moins vide
LYP	Lee-Yang-Parr
MDCK	Les cellules Madin-Darby Canine Kidney

MPn	Méthode de perturbation Moller-Plesset d'ordre n
MW	Poids Moléculaire
NRB	Numéro des liaison rotateur
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PA	Affinité protonique
PCM	Modèle Continuum Polarisé
PPB	Liaison aux protéines plasmatiques
PSA	La surface potentielle
PYR	pyridone
QSAR	Relations Quantitatives-Structure-Activité
QSPR	Relations Quantitatives Structure-Propriété
Ro5	Règle des Cinq de Lipinski
SAR	Relation Structure Activité
SCF	Champ auto-cohérent
SCRf	Self-Consistent Reaction Field
SMD	Champ de réaction auto-cohérent
STO	Orbitale de type Slater
TdP	Torsade de pointes
TS	Etat de transition
TST	Théorie de l'état de transition

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La chimie médicinale consiste à synthétiser de nouveaux composés, pouvant être utilisés comme médicaments, suivie par l'évaluation des résultats des tests biologiques et la génération d'une nouvelle hypothèse comme base pour la conception et la synthèse ultérieures des composés. La découverte d'un nouveau médicament nécessite non seulement sa conception et sa synthèse, mais également le développement de méthodes et de procédures de test, nécessaires pour établir le fonctionnement d'une substance dans l'organisme et son aptitude à être utilisée comme médicament. Les outils de la chimie médicinale ont considérablement changé au cours des dernières décennies et continuent de changer aujourd'hui. La plupart des chimistes médicaux apprennent à utiliser ces outils une fois qu'ils entrent dans l'industrie pharmaceutique. La conception et la découverte de médicaments nécessitent la contribution de spécialistes d'autres domaines, tels que la biologie, la biochimie, la pharmacologie, les mathématiques, l'informatique et la médecine, et le chimiste médicinal doit avoir une connaissance générale de ces domaines.

En plus des techniques expérimentales, les sociétés spécialisées dans la production et l'évolution de médicaments ont créé leurs propres outils de prédiction. Pour cette raison, diverses méthodes disponibles ont été développées par des chercheurs théoriques pour prédire avec précision la plupart des propriétés pharmacocinétiques pertinentes des molécules. [1-5]

Le développement des outils informatiques a permis aux chimistes médicaux de prédire les structures et les valeurs des propriétés des molécules synthétisées ou non à l'aide des équations appelées « modèles » théoriques. Des programmes qui convertissent les données de la structure d'une espèce chimique en formats visuels ont été développés et il est désormais possible de visualiser les formes tridimensionnelles des ligands et de leurs sites cibles. De plus, des logiciels sophistiqués de chimie computationnelle permettent également au chimiste médicinal d'évaluer les interactions entre un composé et son site cible avant de synthétiser ce composé. Par conséquent, le chimiste médicinal n'a besoin que de synthétiser

et de tester la plus prometteuse des molécules, ce qui augmente énormément les chances de découvrir un médicament puissant. Il est nécessaire que le chimiste médical possède une compréhension de base des concepts fondamentaux des méthodes de modélisation moléculaire utilisées afin d'éviter les mauvais résultats.

La détermination des paramètres physico-chimiques des composés biologiquement actifs est devenue plus importante à l'ère de la pensée rationnelle dans la conception des médicaments et dans le choix des additifs tels que les colorants dans les formulations alimentaires et pharmaceutiques. [6, 7]

L'une des principales conditions préalables au criblage pharmacologique et au développement de médicaments est la prédiction de l'absorption, le transport d'une molécule à travers les membranes cellulaires (la biodisponibilité). Les médicaments traversent les barrières biologiques le plus souvent par transport passif, qui dépend fortement de leur lipophilie. Par conséquent, l'hydrophobicité est l'une des propriétés physiques les plus importantes des composés biologiquement actifs, et elle joue un rôle primordial dans la conception, le développement et l'optimisation des processus de fabrication de plusieurs composés tels que les médicaments et les colorants. Ce paramètre thermodynamique décrit le partage d'un composé entre une phase aqueuse et une phase organique et peut être caractérisé par le coefficient de partage ($\log P$). [8-15]

La lipophilie est l'un des principaux facteurs qui jouent un rôle crucial dans le processus d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'élimination et de toxicité (propriétés ADMET) des composés bioactifs. Ainsi, la prédiction de la lipophilie pourrait être importante pour la détermination du profil pharmacocinétique et de l'activité pharmacologique des substances médicamenteuses [16]. De ce fait, plusieurs études sont actuellement menées afin d'évaluer la lipophilie des composés biologiquement actifs et d'étudier sa corrélation avec

l'activité pharmacologique dans le cadre de l'analyse des relations quantitatives-structure-activité (QSAR) et des relations quantitatives structure-propriété (QSPR) [17, 18].

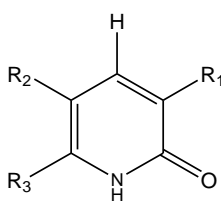
D'autres part, Il existe plusieurs facteurs qui peuvent influencer les propriétés pharmacologiques des molécules tels que les remplacements bioisostériques [19]. Ils ont été utilisés pour augmenter l'interaction du médicament avec la protéine cible et pour améliorer sa biodisponibilité et le passage des membranes. [20] En chimie médicinale, les remplacements bioisostériques sont définis comme le remplacement des atomes ou groupes fonctionnels simples par d'autres groupements. L'exemple le plus célèbre est celui du remplacement des groupements par un atome de fluor. Les propriétés de l'atome de fluor (sa taille et sa forte électronégativité) donnent aux molécules organiques des propriétés particulières qui sont de plus en plus utilisées dans le domaine pharmaceutique. A titre d'exemple, les propriétés biologiques du fluorouracile et celles des fluorocorticoïdes montraient que la présence d'un seul atome de fluor dans une molécule pouvait profondément modifier son comportement vis-à-vis de son environnement biologique. [20]

L'objectif du travail présenté dans cette thèse est de mener une étude théorique pour :

i) La prédiction et la détermination de quelques propriétés des dérivés de la 2-pyridone (schéma 1), telles que les constantes de dissociation (pK_a), le coefficient de partage octanol/eau et la basicité, ainsi que l'analyse des propriétés pharmacologiques (ADMET) qui affectent leur comportement dans le milieu biologique. Nous avons également étudié la tautomérisation céto-énol des 2-pyridones sélectionnés à travers deux mécanismes réactionnels.

Schéma 1

Composé	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	H
2	H	H	CH ₃
3	CN	H	CH ₃
4	COCH ₃	H	Ph
5	CN	4-Py	CH ₃



ii) L'étude théorique de l'effet des changements bioisostériques sur la réactivité chimique et la lipophilie de deux séries de composés d'intérêt pharmaceutique (molécules drug-like **59**, **60**, **62**, **64** et les dérivés des 1,2-dithioles trouvées dans la littérature) (Figure 1) [19-24]. Nous avons également, étudié l'influence de quelques substituants R₄ et R₅ sur les propriétés et la réactivité chimique des 1,2-dithioles. Les propriétés pharmacologiques (ADMET) des composés des deux séries ont été analysées.

iii) La détermination de quelques propriétés des colorants Sudan I et Sudan III (Figure 2). La réactivité chimique, la solubilité et le coefficient de partage octanol/eau de ces colorants ont été prédites. Nous avons également étudié la chemin réactionnel de la tautomérisation Azo OH (Z)→ TS→ hydrazo NH (Q). La prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET) affectant la biodisponibilité et l'activité biologique des colorants Sudan a également été effectuée.

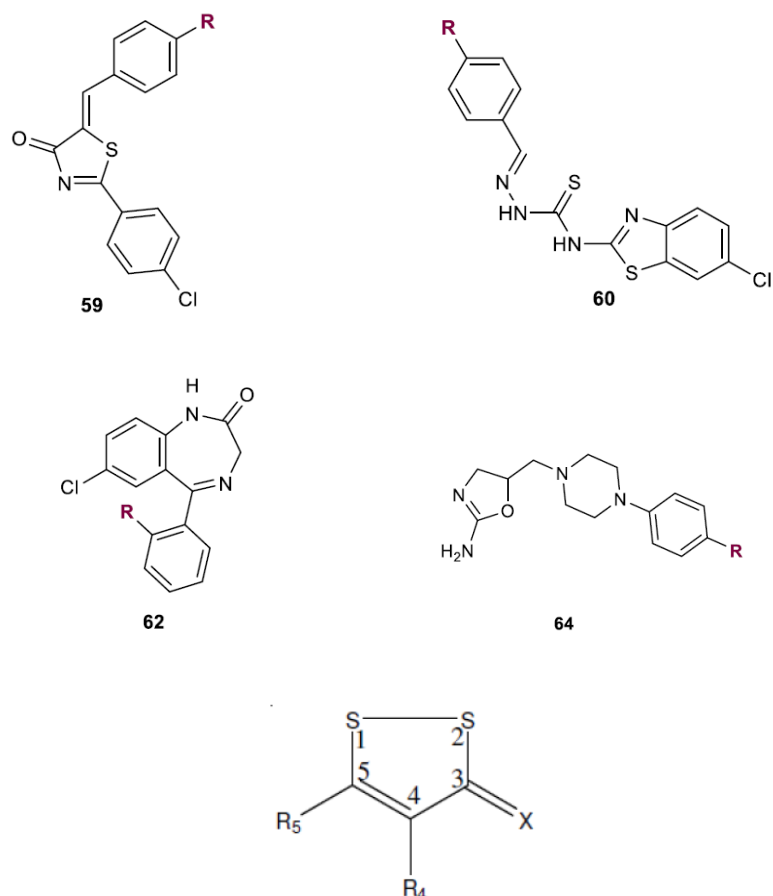


Figure 1: Molécules drug-like , 1,2-dithioles-3-thiones (X=S) et 1,2-dithiole-3-ones (X=O) étudiées dans ce travail

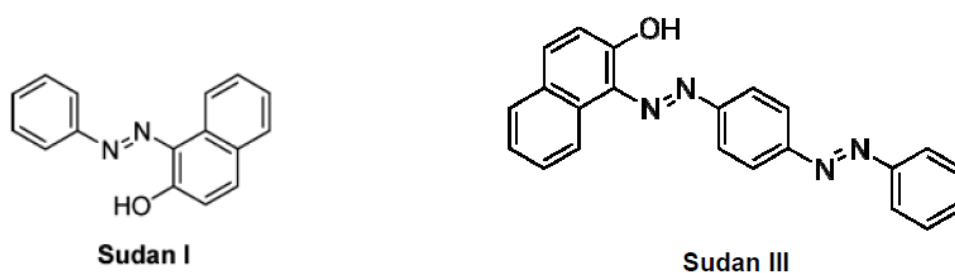


Figure 2: Colorants Sudan I et III étudiés dans ce travail

Pour mener notre travail, nous avons utilisé les méthodes DFT les plus appropriées (B3LYP, M06-2X) pour le calcul des énergies d'activation (E_a), libres de réaction (ΔG_r), les enthalpies (ΔH) ainsi que les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle. Les calculs ont été réalisés en phase gazeuse et en solution dans des milieux de différentes polarités, en l'occurrence, n-octanol considéré comme un milieu lipidique et également dans le milieu aqueux. Les propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET) ont été déterminées au moyen du serveur PreADMET ([//preadmet.bmdrc.org/](http://preadmet.bmdrc.org/)).

Dans le premier chapitre, nous présentons des généralités sur les médicaments, les colorants et les principales propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET). Le second chapitre sont consacrés aux méthodes quanto-chimiques (partie A) et aux modèles de réactivité chimique (partie B). Les résultats obtenus dans cette thèse sont présentés et discutés dans le troisième chapitre. Les principales conclusions de ce travail sont regroupées à la fin du manuscrit.

Références bibliographiques:

- [1] Pyka, A., Babuaka M., and Zachariasz, M., A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs, *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 2006, vol. 63, no. 3, pp. 159–167.
- [2] Ran, Y., Yalkowsky, S.H., Prediction of Drug Solubility by the General Solubility Equation (GSE), *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001, vol. 41, pp. 354–357.
- [3] Dulsat, J., López-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., Borrell, J.I., Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small, Biotech Environments, *Molecules*, 2023, vol. 28, 776
- [4] Ciura, K., Fedorowicz, J., Andric, F., Žuvela, P., Greber, K.E., Baranowski, P., Kawczak, P., Nowakowska J., Baczek, T., Saczewski, J., Lipophilicity Determination of Antifungal Isoxazolo[3,4-b]pyridin-3(1H)-ones and Their N1-Substituted Derivatives with Chromatographic and Computational Methods, *Molecules*, 2019, vol. 24, 4311.
- [5]. Yossa Kamsia, R.A., Ejuh, G.W., Tadjouteu Assatsea, Y., Njeumena, C.A., Tchoffoa, F., Ndjakaa, J.M.B., 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 J. Phys.* 2019, vol. 60, pp. 1–11.
- [6] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug. Delivery Rev.*, 1997, vol. 23, pp. 4–17.
- [7] Idowu, O.S., Adegoke, O.A, Idowu, A., Olaniyi, A. A., Computational Models for Structure-Hydrophobicity Relationships of 4-Carboxyl-2,6-Dinitrophenyl Azo Hydroxynaphthalenes, *J. AOAC International*, 2007, vol. 90, pp. 291–298.
- [8] Avdeef, A., Curr. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state) *Topics Med. Chem.*, 2001, vol. 1, pp. 277–351.
- [9] Pliska, V., Testa, B., H. van der Waterbeemd (Eds.), Lipophilicity in Drug Action and Toxicology (Wiley-VCH, New York, 1996).
- [10] Ciura, K., Fedorowicz, J., Andric, F., Žuvela, P., Greber, K.E., Baranowski, P., Kawczak, P., Nowakowska J., Baczek, T., Saczewski, J., Lipophilicity Determination of Antifungal Isoxazolo[3,4-b]pyridin-3(1H)-ones and Their N1-Substituted Derivatives with Chromatographic and Computational Methods, *Molecules*, 2019, vol. 24, 4311.
- [11] Pruijn, F.B., Sturman, J.R., Liyanage, H.D., Hicks, K.O., Hay, M.P., Wilson, W.R., Extravascular transport of drugs in tumor tissue: effect of lipophilicity on diffusion of

tirapazamine analogues in multicellular layer cultures, *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, pp. 1079–1087.

[12] Di, L., Kerns, E.H., Profiling drug-like properties in discovery research, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, vol. 7, pp. 402–408.

[13] Lobo, S. Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery? *Expert Opin. Drug Discov.*, 2020, vol. 15, pp. 261–263 .

[14] Rekker, R.F., Mannhold, R., *Calculation of Drug Lipophilicity*, VCH, Weinheim 1992.

[15] Jozwiak, K.; Szumilo, H.; Soczewinski, E. Lipophilicity, methods of determination and its role in biological effect of chemical substances. *Wiad. Chem.*, 2001, vol. 55, pp. 1047–1074.

[16] F., Ndjakaa, J.M.B., 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 J. Phys.* 2019, vol. 60, pp. 1–11.

[17] Thomas, O.E., Molecular docking and ADMET studies of the interaction of 4-carboxyl-2,6-dinitrophenylazohydroxynaphthalenes with bovine serum albumin *J. AOAC International*, 2023, vol. 20, pp.23–34.

[18] Pujari I., Sengupta R, Babu V.S., Docking and ADMET studies for investigating the anticancer potency of Moscatilin on APC10/DOC1 and PKM2 against five clinical drugs. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021,19, 161.

[19] Glyn, R.J. Pattison, G., Effects of Replacing Oxygenated Functionality with Fluorine on Lipophilicity, *J. Med. Chem.*, 2021, vol. 64, pp. 10246–10259.

[20] Meanwell, N.A., Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design., *J. Med. Chem.*, 2011, vol. 54, pp. 2529–2591.

[21] Bonnet-Delpon, D., Le fluor: un élément essentiel en chimie médicinale, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008, vol. 66, pp. 56–59.

[22] Boudeville P, Bona M, Burgot J.L, Corrélatons entre les coefficients de partage n-octanol/eau et les facteurs de capacité RP-HPLC des 1,2-dithiole-3-thiones et 1,2-dithiol-3-ones, *J. Pharm. Sci.*, 1996, vol. 85, pp. 990–998.

[23] Rahmani, Z., Saidi, M., Yousfi, M., Dakmouche, M., Experimental and Theoretical Study on Lipophilicity of Novel 1,2-Dithiole-3-thiones Synthetic, *Asian Journal of Chemistry*; 2013, vol. 25, pp. xx-xx.

[24] Rahmani, Z., Saidi, M., Yousfi, M., Dakmouche, M., Experimental and Theoretical Study on Lipophilicity of synthetic 1,2-Dithiole- derivatives, *Current Perspectives on Chemical Sciences*, vol. 10, Chapter 8, pp. 100–109.

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS

I. Introduction

Les composés chimiques et les ions métalliques sont les éléments de base de toutes les structures et processus biologiques. Certains de ces composés et ions naturels (espèces endogènes) ne sont présents qu'en très petites quantités dans des régions spécifiques du corps, tandis que d'autres, tels que les peptides, les protéines, les glucides, les lipides et les acides nucléiques, se trouvent dans toutes les parties du corps. Une connaissance de base de la nomenclature et des structures de ces classes endogènes plus courantes de molécules biologiques est essentielle à la compréhension de la chimie médicinale [1-5].

L'objectif principal de la chimie médicinale est la découverte de nouvelles molécules pouvant être utilisées comme médicaments. La découverte d'un nouveau médicament dépend non seulement de sa conception et de sa fabrication, mais également des méthodes et des processus de test nécessaires pour établir le fonctionnement d'une substance dans l'organisme. La découverte de médicaments peut également nécessiter des recherches fondamentales sur la nature biologique et chimique de l'état pathologique, ainsi que d'autres aspects de la conception et de la découverte de médicaments nécessitant la contribution et la connaissance d'autres domaines.

II. Généralités sur les médicaments

II.1. Introduction aux médicaments

Les médicaments sont strictement définis comme des substances chimiques utilisées pour prévenir ou guérir des maladies chez les humains, les animaux et les plantes. L'activité d'un médicament est son effet pharmacologique sur le sujet. En plus de leurs effets bénéfiques, la plupart des médicaments ont des effets biologiques non désirables secondaires. L'aspirine, couramment utilisée, peut provoquer une irritation et des saignements gastriques. D'un autre

côté, tous les médicaments peuvent agir comme des poisons s'ils sont pris en excès. Par exemple, une surdose de paracétamol peut provoquer le coma et la mort.

L'utilisation abusive des mêmes médicaments, tels que les antibiotiques, peut entraîner le développement d'une résistance à ce médicament chez les patients, les micro-organismes et les virus que le médicament est censé contrôler. La résistance survient lorsqu'un médicament n'est plus efficace pour contrôler une condition médicale. Par exemple, l'efficacité des barbituriques diminue souvent avec une utilisation répétée. La résistance aux médicaments peut également être due à l'apparition d'une proportion significativement élevée de souches de micro-organismes résistantes aux médicaments. Ces souches apparaissent naturellement et peuvent rapidement se multiplier et devenir la souche actuellement prédominante de ce micro-organisme.

De nouveaux médicaments sont constamment nécessaires pour lutter contre la résistance aux médicaments, même si elle peut être minimisée par une utilisation correcte des médicaments par les patients. Ils sont également nécessaires pour améliorer le traitement des maladies existantes, le traitement des maladies nouvellement identifiées et la production de médicaments plus sûrs grâce à la réduction ou à la suppression des effets secondaires indésirables.

II.2. Aperçu historique sur la découverte et conception de médicaments

Depuis sa création, l'homme a utilisé une large gamme de produits naturels à des effets médicaux. Ces produits, obtenus à partir de sources animales, végétales et minérales, étaient parfois très efficaces. Cependant, de nombreux produits étaient très toxiques. Les utilisateurs n'avaient pas facilement accès aux informations sur ces traitements désuets jusqu'au développement de l'imprimerie au XV^e siècle. Cette invention a conduit à la publication et à la circulation généralisées d'herbes et de pharmacopées et a entraîné une augmentation rapide de

l'utilisation, et du mauvais usage, des remèdes à base de plantes et autres. Cependant, l'amélioration des communications entre utilisateurs aux XVIII^e et XIX^e siècles a entraîné la suppression progressive des préparations, soit inefficaces, soit trop toxiques, des plantes médicinales. Cela a également conduit à un développement plus rationnel de nouveaux médicaments. Initialement, ce développement était centré sur les produits naturels isolés de matières végétales et animales, mais à mesure que les connaissances augmentaient, une gamme plus large de composés pharmaceutiquement actifs a été utilisée comme point de départ pour le développement de médicaments. Les composés sur lesquels repose un développement sont désormais connus sous le nom de composés de départ, tandis que les composés synthétiques développés sont appelés analogues.

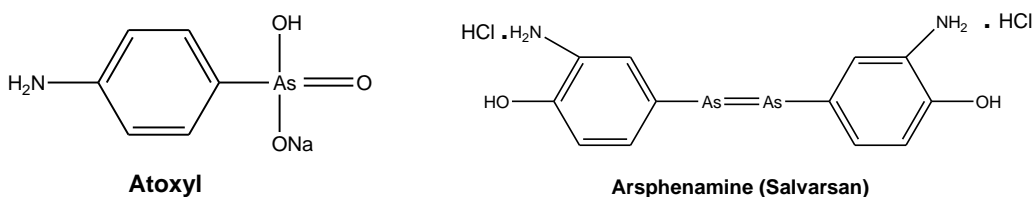
Le travail du chimiste médicinal est centré autour de la découverte de nouveaux composés plombés aux propriétés médicales spécifiques. Cela comprend le développement d'analogues plus efficaces et plus sûrs à partir de ces composés principaux nouveaux et existants. Cela implique généralement la synthèse et le test de plusieurs centaines de composés avant de produire un composé approprié.

Ainsi, pour comparer l'efficacité de différents composés, il exprime la sélectivité d'un médicament, et donc son efficacité, en termes de son indice chimiothérapeutique, qu'il définit comme suit :

$$\text{indice chimiothérapeutique} = \frac{\text{dose curative minimale}}{\text{dose maximale tolérée}}$$

La détermination et le catalogage de l'indice chimiothérapeutique des 600 composés synthétisés a permis en 1909 de découvrir l'arsphémamine (Salvarsan, Schéma 1). Ce médicament était très toxique mais plus sûr que l'Atoxyl et il a été utilisé jusqu'au milieu des années 1940, lorsqu'il a été remplacé par la pénicilline.

Schéma 1.



Aujourd'hui, l'indice chimio-thérapeutique a été mis à jour pour tenir compte de la variabilité des individus et est désormais défini comme son réciproque, l'indice ou rapport thérapeutique:

$$\text{Indice thérapeutique} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

LD₅₀ C'est la dose mortelle nécessaire pour tuer 50 % des animaux testés.

ED₅₀ C'est la dose produisant une réponse thérapeutique efficace dans 50 % de l'échantillon testé.

En théorie, plus l'indice thérapeutique d'un médicament est grand, plus sa marge de sécurité est grande. Cependant, dans la pratique, les valeurs des indices ne peuvent être utilisées que comme une indication limitée de l'utilité relative des différents composés. Le terme relation structure-activité (SAR) est maintenant utilisé pour décrire cette approche en matière de découverte de médicaments, qui consistait à synthétiser et à tester une série de composés structurellement apparentés.

Les tentatives visant à relier quantitativement la structure chimique à l'action biologique ont été initiées au XIXe siècle, mais ce n'est que dans les années 1960 que Hansch et Fujita ont mis au point une méthode intégrant avec succès des mesures quantitatives dans les déterminations du SAR. La technique appelée QSAR (relations quantitatives structure-activité) constitue l'un des éléments importants des fondements de la chimie médicinale [6].

Les études QSAR dépendent du choix par l'équipe de développement du bon point de départ. Cependant, les techniques modernes telles que la modélisation moléculaire et la chimie combinatoire introduites respectivement dans les années 1970 et 1990 sont susceptibles de réduire le nombre de découvertes délicates. La modélisation moléculaire a réduit le besoin de

synthétiser chaque analogue d'une molécule mère. Elle est également souvent utilisée de manière rétrospective pour confirmer des informations provenant d'autres sources. La chimie combinatoire, issue du domaine de la chimie des peptides, s'est aujourd'hui étendue à d'autres domaines. Le terme couvre un groupe de techniques connexes pour la production simultanée d'un grand nombre de composés destinés à des tests biologiques. Par conséquent, il est utilisé pour des études d'action de structure et pour découvrir de nouveaux composés principaux. Les procédures peuvent être automatisées.

II.3. Les remplacement bioisostériques

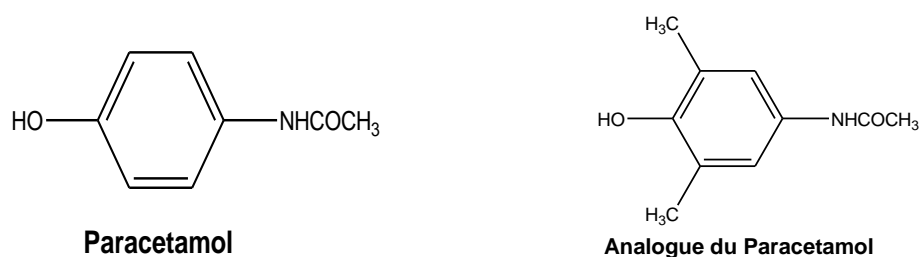
Entre le milieu et la fin du XXe siècle, la compréhension des connaissances de la chimie des états pathologiques, des structures et des processus biologiques a permis aux chimistes médicaux d'avoir une idée plus claire de la manière dont les médicaments sont distribués dans l'organisme et transportés à travers les membranes, ainsi que de leur mode de fonctionnement et de leur métabolisme. Cela a permis aux chimistes médicaux de placer des groupements qui influencent l'absorption, la stabilité d'un biosystème, la distribution, le métabolisme et l'excrétion dans la structure moléculaire d'un médicament. Les nouveaux substituants peuvent soit occuper une position non substituée auparavant dans le composé principal, soit remplacer un substituant existant. Chaque nouveau substituant confère à l'analogue ses propres propriétés chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques caractéristiques.

II.3.1. Introduction d'un groupement dans une position non substituée

L'introduction d'un nouveau groupe peut entraîner une augmentation ou une réduction du taux de métabolisme. Ces changements peuvent également modifier la durée d'action et la nature des effets secondaires. La position de substitution est cruciale. Dans une position, le nouveau groupe entraînera une augmentation de l'activité, tandis que dans une autre position, il entraînera une réduction de l'activité. Par exemple, la mono- et la diortho-méthylation par

rapport au groupe hydroxy-phénolique du paracétamol produisent des analogues avec hépatotoxicité réduite. On pense que cette réduction est due aux groupes méthyles qui empêchent l'hydroxylation métabolique de ces positions ortho (Schéma 2).

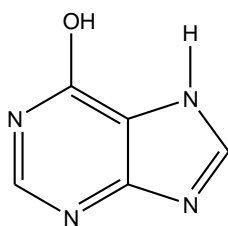
Schéma 2.



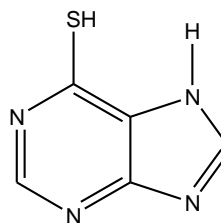
II.3.2. Le remplacement d'un groupement par un autre groupement

Les analogues formés en remplaçant un groupe existant par un nouveau groupe peuvent présenter les changements stéréochimiques et métaboliques généraux. Le choix est souvent fait en utilisant le concept d'isostères. Les isostères sont des groupes qui présentent certaines similitudes dans leurs propriétés chimiques et/ou physiques. Par conséquent, ils peuvent présenter des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques similaires. En d'autres termes, le remplacement d'un substituant par son isostère est plus susceptible d'entraîner la formation d'un analogue ayant le même type d'activité que le substituant principal que la sélection totalement aléatoire d'un autre substituant. Cependant, la chance joue toujours un rôle, et un analogue isostérique peut avoir un type d'activité totalement différent de celui de son principal (Schéma 3).

Schéma 3.



Hypoxanthine



Analogue de l'Hypoxanthine

Cependant, en raison de la nature complexe des systèmes biologiques, il existe toujours un certain degré d'incertitude quant à la prévision de l'effet des changements structurels sur l'activité d'un médicament. De ce fait, il est toujours nécessaire de procéder à des tests approfondis pour déterminer les conséquences d'une modification d'une structure. De plus, changer de groupe ou introduire un groupe peut modifier la nature de l'activité du composé.

II.4. Le rôle de la chimie Pharmacologique dans la conception des médicaments

La chimie médicinale, comme la chimie de synthèse, comprend à la fois l'art et la science [1,5]. Il faut un esprit global pour collecter et synthétiser des données chimiques et biologiques. Cela nécessite l'instinct pour sélectionner la bonne direction à suivre et l'intellect pour planifier et exécuter la stratégie qui mène au composé souhaité. Surtout, cela nécessite un équilibre entre créativité et persévérance face à des obstacles insurmontables pour atteindre l'objectif que très peu d'entre eux atteignent: un médicament commercialisé avec succès.

Les outils de la chimie médicinale ont radicalement changé au cours des dernières décennies et continuent d'évoluer aujourd'hui. La plupart des chimistes médicaux apprennent à utiliser ces outils par essais et erreurs une fois entrés dans l'industrie pharmaceutique, un processus qui peut prendre de nombreuses années. Les chimistes médicaux continuent de redéfinir leur rôle dans le processus de découverte de médicaments, alors que l'industrie peine à trouver un paradigme efficace pour répondre aux attentes élevées en matière de fourniture de

nouveaux médicaments. Il est clair que, quelle que soit l'évolution de ce nouveau paradigme, la chimie synthétique et médicinale continuera à jouer un rôle crucial.

II.5. Conception de médicaments assistée par ordinateur (CAO)

Le développement d'ordinateurs puissants a permis aux chimistes de prédire les structures et les valeurs des propriétés des molécules connues, inconnues, stables et instables à l'aide d'équations mathématiques. Ces équations sont obtenues à l'aide de ce que l'on appelle des « modèles » du système étudié. La résolution de ces équations fournit les données requises. La fiabilité des méthodes mathématiques utilisées pour obtenir et résoudre les équations est bien connue, et il est donc possible, dans la plupart des cas, d'obtenir une estimation fiable de la précision des résultats. Dans certains cas, les valeurs calculées sont considérées comme plus précises que les chiffres déterminés expérimentalement en raison du degré d'erreur expérimentale plus élevé dans le plan expérimental. Des programmes graphiques de visualisation des données numériques faciles à comprendre ont également été développés. Par conséquent, en chimie médicinale, il est désormais possible de visualiser les formes tridimensionnelles des ligands et de leurs sites cibles. De plus, des logiciels sophistiqués de chimie computationnelle permettent également au chimiste médicinal d'évaluer les interactions entre un composé et son site cible avant de synthétiser ce composé (Docking, Figure 1) [1, 6]. Cela signifie que le chimiste médicinal n'a besoin que de synthétiser et de tester le plus prometteur des composés, ce qui augmente considérablement les chances de découvrir un médicament puissant. Cela réduit également considérablement le coût et le temps de développement. Finalement, le chimiste médicinal exploite la chimie computationnelle et l'apprentissage automatique pour soutenir et accélérer les processus de découverte et de développement des médicaments.

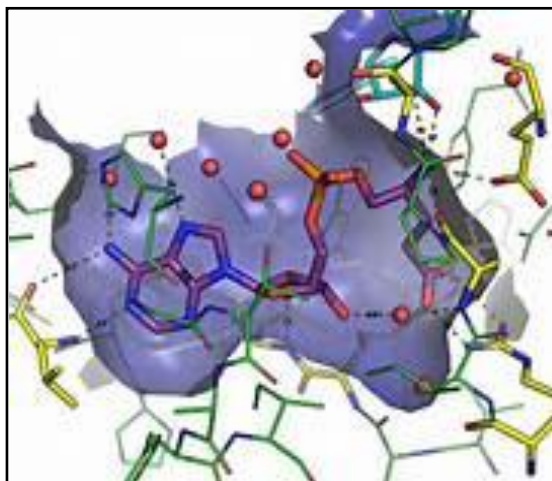


Figure 1. *Docking moléculaire*

Les méthodes computationnelles les plus courantes sont basées sur la mécanique moléculaire ou quantique. Ces deux approches produisent des équations pour l'énergie totale de la structure.

La mécanique moléculaire est l'outil le plus utile pour les grandes structures qui intéressent le chimiste médicinal, car les calculs quantiques sont plus coûteux à réaliser car ils nécessitent beaucoup plus de puissance de calcul et de temps que les calculs de mécanique moléculaire. Généralement, les structures sont souvent construites à l'aide des informations obtenues à partir de bases de données, telles que les bases de données de Cambridge et Brookhaven [6].

II.6. Les outils de la chimie médicinale

II.6.1. Modélisation In Silico

Pour surmonter les nombreux obstacles liés à la découverte d'un nouveau médicament, les chimistes médicaux doivent synthétiser des composés avec des propriétés semblables à celles d'un médicament. L'un des premiers instruments créés pour aider les chimistes à créer davantage de molécules ressemblant à des médicaments utilise un domaine entièrement sous le contrôle du chimiste: les caractéristiques physiques des composés en cours de développement. Ce sont des règles développées par Chris Lipinski, qui décrivent les attributs que possèdent généralement les molécules de type médicament que les chimistes devraient essayer de simuler [7]. Ces règles peuvent être appliquées depuis la recherche bibliographique dès les premières étapes de la découverte du médicament jusqu'au processus de mise au point final qui conduit au composé sélectionné.

Les Ro5 sont basés sur des données de centaines de médicaments commercialisés. À l'aide de données plus spécifiques, des modèles ont été développés pour surmonter chacun des obstacles du processus de découverte de médicaments [8, 9]. On prend à titre d'exemples les modèles de solubilité [10-13], d'absorption/perméabilité [14, 15], de biodisponibilité orale [16], de pénétration cérébrale [17, 18] et d'interaction P450 [19]. Plus récemment, la solution des structures cristallines aux rayons X des enzymes P450 3A4 [20] et 2D6 [21] devrait permettre l'application d'une conception de médicaments basée sur la structure pour aider à minimiser les interactions avec ces enzymes métaboliques. Modèles pour les problèmes de sécurité, tels que la génotoxicité [22] et l'interaction hERG (gène lié à l'éther humain a-go-go) (qui peut entraîner des effets secondaires cardiovasculaires dus à l'allongement de l'intervalle QT) [23], sont également en cours d'élaboration. Bien que cette profusion de modèles in silico offre un potentiel considérable pour surmonter les obstacles dans le processus de découverte de médicaments, ces modèles ne sont que aussi bons que les données utilisées pour les construire,

et souvent les meilleurs modèles sont ceux construits pour un seul projet en utilisant uniquement les données des composés préparés pour ce projet spécifique.

II.6.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les stratégies de conception de nouvelles molécules pharmacologiquement actives « Drug design » est un investissement à haut risque qui est généralement confronté à des échecs inattendus voire désastreux à différents stades de la découverte de médicaments, ces stratégies basées sur plusieurs approches rationnelles, tel que le drug-likeness. Les règles de drug-likeness sont des critères de filtrage, basés sur des propriétés physico-chimiques. En 1990, l'échec des candidats médicaments lors des phases cliniques était principalement imputable à de mauvaises performances pharmacocinétiques et de biodisponibilité [24]. Il est alors apparu nécessaire de prendre en compte ces critères dès les phases précoces pour diminuer le taux d'échec des candidats-médicaments.

Le drug-likeness est un concept qualitatif établi à partir des analyses des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques liées aux paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) et à diverses toxicités (T) d'un médicament dans le corps humain [25, 26]. Pour qu'un médicament soit efficace, il doit atteindre sa cible dans le corps à une concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive suffisamment longtemps.

Il existe plusieurs règles pour évaluer la "drug-likeness" d'un composé, c'est-à-dire sa capacité à être un médicament efficace administré par voie orale. Les plus utiles et efficaces sont la règle des cinq de Lipinski [27] et les règles de Veber [28]. (Figure 2)

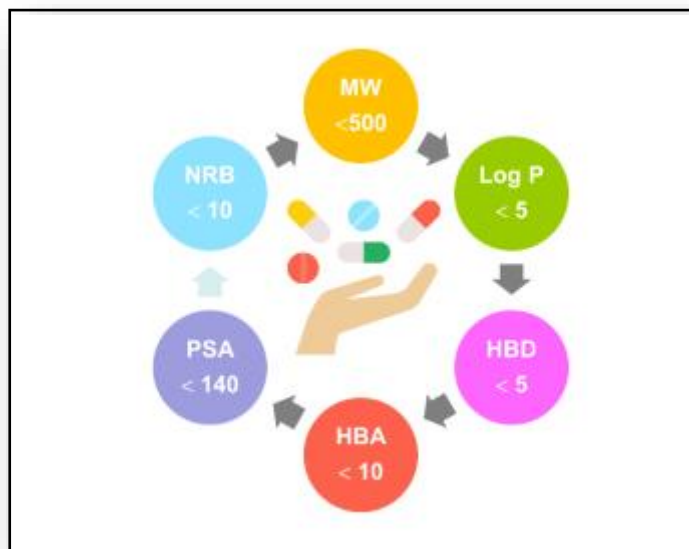


Figure 2. Règle des cinq de Lipinski et Veber

Les règles de Lipinski et de Veber se basent sur les critères suivants :

- Le poids moléculaire (**MW**) doit être inférieur à 500 Da.
- Le coefficient de partage octanol-eau (**Log P**) ne doit pas dépasser 5.
- Le nombre de liaisons hydrogène donneur (**HBD**) et le nombre de liaisons hydrogène accepteur (**HBA**), doivent être inférieurs à <5 et <10 respectivement.
- La surface polaire (**PSA**) doit être inférieure à <140.
- Le nombre de liaisons rotatives (**NRB**) doit être inférieur à <10.

Donc, si le médicament vérifie ces règles, il est bien corrélé avec la pénétration de la barrière hématoencéphalique, l'absorption intestinale humaine et la perméabilité de la monocouche, indiquant que ce médicament est actif par voie orale et il possède une bonne biodisponibilité dans le processus métabolique de l'organisme.

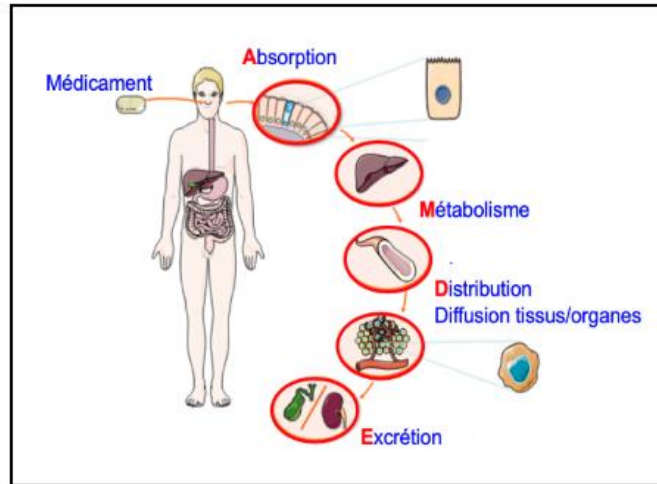


Figure 3. Principes ADME

II.6.3. Signification A D M E T

1. Absorption

L'absorption d'un médicament, c'est son mouvement du site d'administration vers la circulation sanguine. Elle dépend de la voie d'administration et du type de médicament. Il existe plusieurs types de voies d'administration : orale, parentérale (intraveineuse, sous-cutanée, ect), sublinguale (buccale), cutanée (transdermique).

1.1. Les différents paramètres de l'Absorption

1.1.1. Absorption intestinale humaine (HIA)

L'absorption intestinale humaine d'un médicament oral est un pourcentage d'excrétion urinaire de matières liées au médicament après administration orale et rapport de l'excrétion urinaire cumulée de matières liées au médicament après administration orale et intraveineuse [29].

1.1.2. Adénocarcinome du côlon humain (Caco-2)

Avant qu'un médicament oral n'atteigne la circulation systémique, il doit traverser les membranes cellulaires intestinales par diffusion passive, absorption médiée par un transporteur

ou processus de transport actif. Les lignées cellulaires d'adénocarcinome du côlon humain (Caco-2), en tant qu'approche alternative pour l'épithélium intestinal humain, ont été couramment utilisées pour estimer la perméabilité aux médicaments in vivo en raison de leurs similitudes morphologiques et fonctionnelles. Ainsi, la perméabilité des cellules Caco-2 a également été un indice important pour un composé médicamenteux candidat éligible [30-32].

1.1.3. MDCK Perméabilité

Les cellules Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) ont été développées comme modèle in vitro pour le dépistage de la perméabilité. [30,32].

2. Distribution

Le médicament est dispersé dans la circulation générale à partir du point d'entrée et après absorption ; le sang transporte les composés vers l'ensemble des tissus et des organes. Le mouvement du médicament dans la circulation sanguine, suivi de sa diffusion dans les tissus, est appelé distribution.

2.1. Les différents paramètres de distribution

2.1.1. La liaison aux protéines plasmatiques (PPB)

La liaison aux protéines plasmatiques est une liaison réversible du médicament aux protéines dans le plasma. Si le médicament a une affinité pour une cible par rapport à la protéine plasmatique, il se répartira dans la cible. Un PPB élevé limite le partage des médicaments du sang vers les tissus où ils exercent un effet thérapeutique [30, 32].

2.1.2. La Barrière Hémato Encéphalique (BBB)

La barrière hémato Encéphalique est une propriété essentielle pour les médicaments qui ciblent le système nerveux central. Elle agit comme une frontière supplémentaire entre le sang circulant et l'espace extracellulaire du cerveau. La BBB est très sélective, elle empêche l'entrée dans le cerveau de la plupart des médicaments à partir du sang [30, 32].

3. Métabolisme

C'est la biotransformation du médicament pour faciliter son excrétion. Elle se fait essentiellement au niveau du foie, mais elle se produit aussi dans d'autres organes du corps (rein, poumon...).

4. Élimination ou Excrétion

C'est l'élimination irréversible du médicament et / ou des métabolites de l'organisme. La voie principale d'excrétion est l'excrétion rénale, mais aussi l'excrétion hépatique par voie biliaire.

5. Toxicité

La toxicité, c'est l'effet néfaste d'une substance sur un organisme vivant ou une sous-structure de l'organisme comme les cellules et les organes. En d'autres termes, ce qui rend une substance chimique dangereuse, c'est sa capacité intrinsèque à provoquer des effets négatifs sur un corps vivant.

5.1. Les différents paramètres de toxicité

5.1.1. Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG)

Au cours de la dépolarisation et de la repolarisation cardiaque, un canal potassique voltage-dépendant codé par hERG joue un rôle majeur dans la régulation de l'échange du potentiel d'action cardiaque et du potentiel de repos. Le blocage hERG peut provoquer un syndrome du QT long (LQTS), une arythmie et une torsade de pointes (TdP), qui entraînent des palpitations, des évanouissements ou même une mort subite [30,32].

5.1.2. Le test d'Ames

Le test d'Ames est un test pour déterminer la capacité d'un produit chimique ou d'un médicament à induire des mutations dans l'ADN. Basé sur l'idée que l'ADN est chimiquement identique dans différents organismes vivants [30, 32].

III. Généralités sur les colorants

III.1. Introduction

Les activités industrielles se développent considérablement pour répondre aux besoins de notre société, ce qui implique un accroissement important des rejets polluants [33] qu'ils peuvent présenter des risques pour l'homme, les autres êtres vivants et l'environnement dans sa globalité. Les colorants utilisés par les industries textiles peuvent avoir des effets nocifs importants sur l'environnement, même à faible dose. Par conséquent, leur présence dans les systèmes aquatiques réduit la pénétration de la lumière et retarde ainsi l'activité photosynthétique. Ils ont également une tendance à complexer les ions métalliques en produisant une micro-toxicité pour la faune et d'autres organismes [34]. Les industries textiles rejettent des quantités importantes d'eau et des boues colorées dans la nature, ce qui peut se transmettre à l'être humain par action du vent, la chaîne alimentaire et l'infiltration du colorant dans les nappes phréatiques.

Les colorants sont des produits chimiques qui existent depuis le début de l'humanité et sont des composés naturels ou provenant de la synthèse industrielle. On appelle colorant toute substance colorée ou non capable de se fixer ou se dissout sur un support en lui conférant une nouvelle propriété : la couleur. Les premières colorantes étaient d'origines végétales (garance, indigo, gaude, campêche) ou même animales (cochenille).

Les colorants présentent de nombreuses applications dans différents domaines: pigments, industrie des matières plastiques, encre, papier, colorants alimentaires, pigments des

peintures, matériaux de construction, céramiques, colorants capillaires (industrie des cosmétiques), conservateurs, colorants textiles à usage vestimentaire, de décoration, du bâtiment, du transport, colorants textiles à usage médical, etc. [35]

III.2. Historique des colorants

L'industrie des colorants a connu une révolution au IX^e siècle, qui a fait disparaître les colorants naturels et donné naissance aux colorants synthétiques. En 1856, le jeune chimiste anglais William Henry Perkin a donné naissance à l'industrie des colorants synthétiques par la création du premier colorant synthétique, la quinine artificielle pour soigner la malaria appelé mauvéine [Figure 4], obtenu par oxydation de l'aniline. Perkin breveté son invention et il a installé une chaîne de production qui serait bientôt suivie par d'autres. De nouveaux colorants synthétiques commencent à paraître sur le marché. En 1862, le chimiste Gris arriva à la synthèse des premiers colorants azotés. Au début du 20^{ème} siècle, les colorants synthétiques ont presque complètement supplantés les colorants naturels [36]. En 1876, le chimiste allemand Otto Witta définit le chromophore comme un groupement distinct dans les substances colorées. Les chromophores sont des groupes portant des doubles liaisons. Il constata que l'ajout d'un chromophore à un hydrocarbure (un composé non coloré) rendait l'hydrocarbure coloré. Il devient donc un chromogène. La présence d'un groupe chromophore est donc responsable de la coloration de la molécule.

De plus si le chromogène possède un deuxième groupe appelé auxochrome alors il devient un colorant. Les groupes auxochromes permettent la fixation des colorants sur les substrats [37].

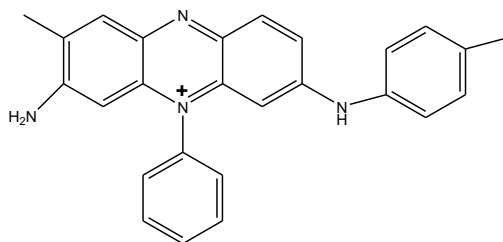
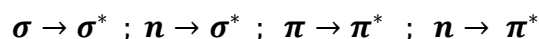


Figure 4. Structure de la mauvéine

III.3. Aspect chimique des colorants

La transformation de la lumière blanche en lumière colorée par fixation sur un substrat, ou par transmission ou diffusion, résulte de l'absorption sélective d'énergie par les chromophores c'est une transition électronique qui s'effectue entre deux états énergétiques, le premier est dit fondamental, le second excité, plus le groupement chromophore donne facilement un électron, plus la couleur est intense. Par exemple, la présence du groupement NO_2 lié au noyau benzénique (nitrobenzène) lui donne une coloration jaune.

Il existe plusieurs types de transitions électroniques dans une molécule :



Chaque transition est caractérisée par une longueur d'onde maximale. Les groupements auxochromes sont aussi responsables d'une manière indirecte de la coloration des substances dont le rôle est de déplacer la longueur d'onde d'absorption vers les plus faibles énergies et de rendre ainsi la coloration plus visible. Par exemple : $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NRH}$.

Les colorants se divisent en deux catégories : Naturels et synthétiques. Quel que soit le type de colorants, ils sont classés selon leurs utilisations et leurs structures chimiques qui reposent sur la nature du groupe chromophore. Dans notre thèse on s'intéresse aux colorants azoïques.

III.4. Les colorants azoïques :

Les composés azoïques constituent la classe de colorants la plus largement utilisée depuis de nombreuses années en raison de leur diverse application dans divers domaines tels que la teinture des fibres textiles, la coloration de différents matériaux, dans les études biologiques et médicales et dans les applications avancées en synthèse organique [38]. Ces composés constituent la plus importante famille des colorants grâce à leurs différentes propriétés physicochimiques et leurs structures intéressantes caractérisées par un groupe chromophore azo (-N=N-) (responsable de la coloration) qui unie deux groupements alkyles ou aryles identiques ou non [39], ces colorants ont été dérivés de la structure de *l'azobenzène* de couleurs jaune et rouge. [40]

III.4.1. Les colorants Sudan et ses dérivés

Dans les industries alimentaires, la couleur est la caractéristique la plus distinctive et la plus significative des produits alimentaires. De nombreux colorants sont souvent ajoutés à différents aliments pour l'amélioration de l'esthétique visuelle et la promotion des ventes. Les additifs colorants sont largement utilisés pour le renforcement et l'uniformité des aliments qui contiennent déjà des colorants. Les colorants "Sudan" (Figure 1) sont des colorants azoïques synthétiques industriels qui sont traditionnellement utilisés dans les cires, les médicaments, les plastiques, les huiles, les aliments, les vêtements, les produits de cirage et sont également utilisés dans l'analyse histochimique [41]. Le Centre international de recherche sur le cancer a classé ces colorants comme cancérigènes de classe III et a désormais interdit les colorants Sudan dans le monde entier; cependant, de nombreux pays utilisent encore illégalement des colorants azoïques comme les colorants Sudan dans leurs produits alimentaires [42]. Bien que des études sur les animaux aient prouvé que les colorants Sudan sont des substances cancérigènes, ces colorants ont récemment été trouvés dans divers produits alimentaires dans certains pays européens. Ces colorants sont ajoutés à différents aliments, y compris la poudre de chili, pour

intensifier, imiter et prolonger une bonne apparence qui est similaire aux couleurs rouges naturelles. La Commission européenne exige désormais la documentation du produit afin de confirmer l'absence de colorants Sudan nocifs. Une limite de détection de 0,5 à 1 mg/kg a été fixée par l'UE pour les colorants Sudan. Tout aliment contenant des colorants au-delà des limites autorisées est complètement retiré du marché. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a lancé une étude en 2005 concernant la toxicologie de divers colorants trouvés illégalement dans les produits alimentaires.

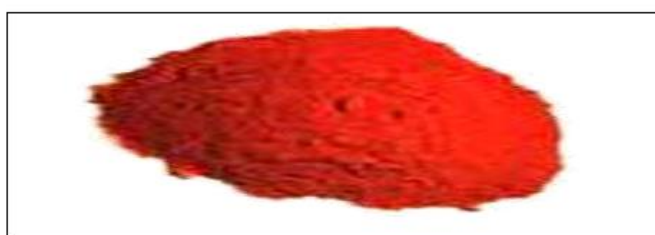


Figure 5. *Colorant Sudan*

Il existe une variété de colorants Sudan (Figure 6), notamment le Sudan I, le Sudan II, le Sudan III, le Sudan IV, le Sudan noir B, le Sudan orange G, le Sudan rouge B, le Sudan rouge G et le Sudan rouge 7B 36. [42] Les colorants Sudan I et IV sont présents dans les sauces, le curry, les poudres de chili, les mélanges d'épices et les assaisonnements.

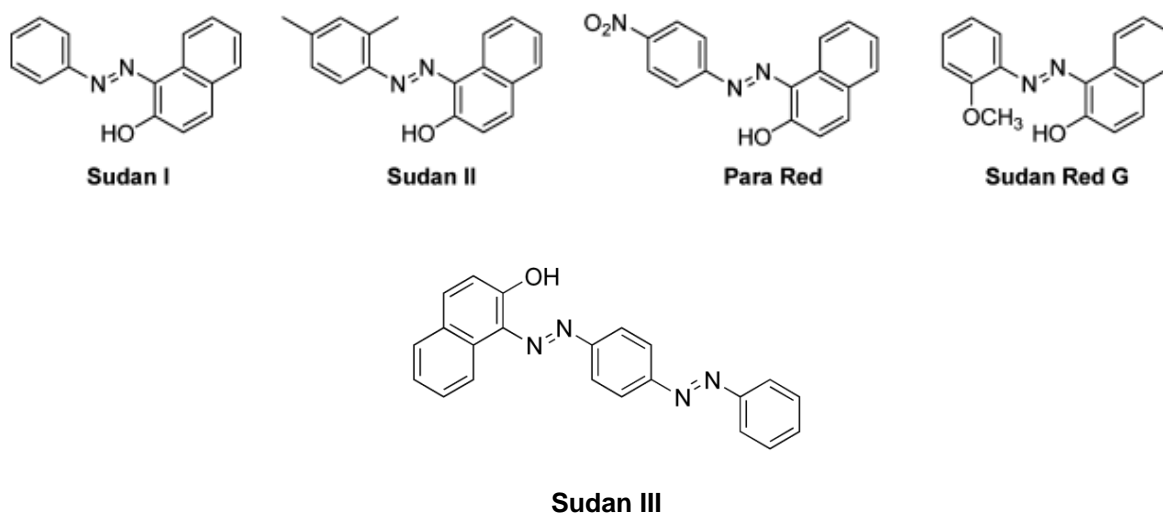


Figure 6. Différents dérivés du colorant Sudan

Références bibliographiques:

- [1] Douglas S. Johnson, Jie Jack Li, *The Art Of Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.2007.
- [2] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug. Delivery Rev.*, 1997, vol. 23, pp. 4–17
- [3] Avdeef, A., *Curr. Physicochemical profiling (solubility, permeability and charge state) Topics Med. Chem.*, 2001, vol. 1, pp. 277–351.
- [4] Pliska, V., Testa, B., H. van der Waterbeemd (Eds.), *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology* (Wiley-VCH, New York, 1996).
- [5] Jozwiak, K., Szumilo, H., Soczewinski, E. , Lipophilicity, methods of determination and its role in biological effect of chemical substances. *Wiad. Chem.* 2001, vol.55, pp. 1047–1074.
- [6] Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 2016. 72(2), 171–179.
- [7] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., and Feeney, P.J. CAS: 528: DC% 2BD3MXitVOhs7o% 3D: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2011, vol. 46(1–3), pp. 3–26.
- [8] Beresford, A.P., Segall, M., Tarbit, M. L.H., In silico prediction of ADME properties: are we making progress?*Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, 2004, vol.7(1), pp. 36–42.
- [9] van de Waterbeemd, H., Gifford, ADMET *in silico* modelling: towards prediction paradise?, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2003, vol. 2(3), pp.192–204.
- [10] Winkler, D. A. Neural networks in ADME and toxicity prediction . *Drugs Fut.*, 2004, vol. 29, pp. 1043–1057.
- [11] Cheng, A., Merz, K. M., Jr., Prediction of aqueous solubility of a diverse set of compounds using quantitative structure– property relationships , *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 46(17), pp. 3572–3580.
- [12] Hou, T. J., Xia, K., Zhang, W., Xu, X. J., ADME evaluation in drug discovery. 4. Prediction of aqueous solubility based on atom contribution approach , *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2003, vol. 44(1), pp. 266–275.
- [13] Liu, R., So, S.-S., Development of quantitative structure– property relationship models for early ADME evaluation in drug discovery. 2. Blood-brain barrier penetration, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2001, vol. 41(6), pp. 1633–1639.

- [14] Bergstroem, C.A.S., *In silico* Predictions of Drug Solubility and Permeability: Two Rate-limiting Barriers to Oral Drug Absorption, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, vol. 96(3), pp.156–161.
- [15] Stenberg, P., Bergstroem, C. A. S., Luthman, K., and Artursson, P., Theoretical predictions of drug absorption in drug discovery and development, *Clin. Pharmacokinet.*, 2002, vol. 41(11), pp. 877–899.
- [16] Stoner, C. L., Cleton, A., Johnson, K., Oh, D.-M., Hallak, H., Brodfuehrer, J., Surendran, N., and Han, H.-K., Integrated oral bioavailability projection using in vitro screening data as a selection tool in drug discovery, *Int. J. Pharmaceutics*, 2004, vol. 269(1), pp. 241–249.
- [17] Abbott, N. J., Prediction of blood–brain barrier permeation in drug discovery from in vivo, in vitro and in silico models *Drug Discovery Today: Technologies*, 2004, vol. 1(4), pp. 407–416.
- [18] Clark, D. E., In silico prediction of blood–brain barrier permeation,, *Drug Discovery Today*, 2003, vol. 8(20), pp. 927–933.
- [19] Graaf, C., Vermeulen, N. P. E., and Feenstra, K. A., Cytochrome P450 in silico: an integrative modeling approach, *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48(8), pp. 2725–2755.
- [20] Tickle, I. J., Vonrhein, C., Williams, P. A., Kirton, S. B., and Jhoti, H., The Art of drug synthesis, (2005). (Astex Technology Ltd., UK), US patent 2005159901.
- [21] Rowland, P., Blaney, F. E., Smyth, M. G., Jones, J. J., Leydon, V. R., Oxbrow, A. K., Lewis, C. J., Tennant, M. G., Modi, S., Eggleston, D. S., Chenery, R. J., and Bridges, A. M., Crystal structure of human cytochrome P450 2D6, *J. Biol. Chem.*, 2006, vol. 281, pp. 7614–7622.
- [22] Snyder, R. D., Pearl, G. S., Mandakas, G., Choy, W. N., Goodsaid, F., and Rosenblum, I. Y., Assessment of the sensitivity of the computational programs DEREK, TOPKAT, and MCASE in the prediction of the genotoxicity of pharmaceutical molecules. Environmental and Molecular Mutagenesis, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2004, vol. 43(3), pp. 143–158.
- [23] Aronov, A. M., Predictive in silico modeling for hERG channel blockers, *Drug Discovery Today*, 2005, vol. 10(2), pp.149–155.
- [24] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W., Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, vol. 23 (1–3), pp. 3–25.

- [25] Vistoli, G., Pedretti, A., Testa, B. Assessing Drug-Likeness – What Are We Missing? *DrugDiscovery Today*, 2008, vol.13(7–8), pp. 285–294.
- [26] Jia, C.-Y., Li, J.-Y., Hao, G.-F.; Yang, G.-F. A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 2020, vol. 25 (1), pp. 248–258.
- [27] Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B. Assessing Drug-Likeness – What Are We Missing? *Drug Discovery Today*, 2008, vol.13 (7–8), pp. 285–294.
- [28] Jia, C.-Y., Li, J.-Y.; Hao, G.-F.; Yang, G.-F. A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 2020, vol. 25 (1), pp. 248–258.
- [29] Zhao, Y.H., Le, J., Abraham, M.H., Hersey, A., Eddershaw, P.J., Luscombe, C.N., Butina, D., Beck, G., Sherborne, B., Cooper, I., Platts, J.A., Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors, *J. Pharm., Sci.*, 2001, vol. 90, pp. 749–784.
- [30] Nunes, A.M.V., das Chagas Pereira de Andrade, F., Filgueiras, L.A., de Carvalho Maia, O. A., Cunha R.L.O.R., Sindy, Rodezno, V.A., Maia Filho, A.L.M., de Amorim Carvalho, F. A., Braz, D. C., Mendes, A.N., preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis?, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2020, vol. 80, pp. 103470.
- [31] Saurav, K., Zhang, W., Saha, S., Zhang, H., Li, S., Zhang, Q., Wu, Z., Zhang, G., Zhu, Y., Verma, G., In silico molecular docking, preclinical evaluation of spiroindimicins A-D, lynamycin A and D isolated from deep marine sea derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *Interdiscip. Sci.*, 2014, vol. 6, pp. 187–196.
- [32] <https://admetmesh.scbdd.com/explanation/index>
- [33] M. Daoud, O. Benturki, Activation d'un charbon à base de noyaux de jujubes et application à l'environnement. Adsorption d'un colorant de textile, *Revue des Energies Renouvelables*, SIENR'14, Ghardaïa, 2014, pp. 155-162.
- [34] H.Kaur, Polluted Environment and Mental Sickness, Shaheed Udham Singh College of Education, Mehlan Chowk, Tehsil Sunam, Distt. Sangrur, March 2015.
- [35] J.Belegald., 1987. Les colorants industriels, *Encyclopédie médico-chirurgicale pathologie du travail, intoxications maladies par agents physiques* 16082 à paris. Editions techniques; p5.

- [36] Daneshvar N., Salari, D., Khataee, A.R., Photocatalytic degradation of azo dye acid red 14 in water: investigation of the effect of operational parameters *J. Photochem. Photobiol A: Chemistry*, 2003, vol.157, pp. 111-116.
- [37] CHEBLI Derradji, Traitement des eaux usées industrielles : Dégradation des colorants azoïques par un procédé intégré couplant un procédé d'oxydation avancée et un traitement biologique, Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas, 2012.
- [38] Waring & Halas, 1990 ; Zollinger, 2003 ; Bhatti et Seshadri, 2004 ; Tanaka et al., 1984 ; Towns, 1999 ; Dickey et al., 1959
- [39] S. Chetoui. « Structures et propriétés physico-chimiques de substances colorantes de synthèse », mémoire de magister en cristallographie, A. Mili. « Synthèse et propriétés d'azo-structures chromogènes. Mémoire de magister encristallographie », université Mentouri Constantine, (2009) p174. ».
- [40] S. Hamri. « Etude thermophysique de la diffusion de molécules de bas poids moléculaire dans des réseaux de polymères acryliques ». Thèse de doctorat en physique, université de Tlemcen.(2013).
- [41] Alim-un-Nisa, Naseem, Z., Yasha, N.B., Sudan Dyes and their Potential Health Effect *Pak. J. Biochem. Mol. Biol.*, 2016, vol. 49(1), pp. 29–35.
- [42] Gilson, R. Ferreira, Costa Garcia,H., Couri, M.R. C., Dos Santos H. F., de Oliveira, L. F.C., On the Azo/Hydrazo Equilibrium in Sudan I Azo Dye Derivatives, *J. Phys. Chem. A*, 2013, vol. 117, pp. 642–649.

CHAPITRE II

MÉTHODES ET OUTILS THÉORIQUES

CHAPITRE II

PARTIE A

MÉTHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE

I. Introduction

A partir des années 1950, la mécanique classique se trouvait incapable de décrire correctement le comportement des systèmes chimiques (molécules)[1]. Cela a conduit à la naissance la chimie quantique qui consiste à appliquer le formalisme de la mécanique quantique, ces méthodes sont capables à calculer l'énergie de la structure électronique des systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les ions, les espèces radicalaires... etc.

Ces méthodes permettent l'interprétation des résultats expérimentaux et la prédiction des propriétés physico-chimique qui non pas été fait avant expérimentalement, cela en résolvant l'équation de Schrödinger[2], non relativiste, indépendante du temps.

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

Où ψ sont les fonctions propres de H, ou la fonction d'onde décrivant un système composé de N atomes et 2n électrons, E sont les valeurs propres de H, c'est l'énergie de l'état stationnaire du système et H c'est L'hamiltonien total qui définit par la somme de cinq termes comme suit :

$$H = -\sum_{K=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_K} \Delta_K - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_i + \sum_{K=1}^N \sum_{L>K}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z e^2}{r_{Ki}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2)$$

- Le premier terme correspond à l'énergie cinétique de n électrons
- Le deuxième terme correspond à l'énergie cinétique de N noyaux
- Le troisième terme correspond à l'énergie potentielle
- Le quatrième terme correspond à l'énergie potentielle de répulsion électrons-électrons
- Le cinquième terme correspond à l'énergie potentielle de répulsion noyaux-noyaux

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger, cette approximation consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire, donc l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante[3] :

$$H_{el} = \sum_{i=1}^n \left(h^c(i) + \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \right) \quad (3)$$

où $h^c(i)$ est l'opérateur mono-électronique de cœur donné par l'équation suivante :

$$h^c(i) = \frac{-\hbar^2}{2m_e} \Delta_i - \sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{Ki}} \quad (4)$$

En se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger plusieurs propriétés moléculaires qui peuvent être calculées telle que : géométries moléculaires, énergies des états de transition, énergies de liaison, fréquences de vibration, spectres IR et Raman, grandeurs thermochimiques, mécanisme réactionnels, les populations électronique, potentiels électrostatiques et densités électroniques...etc.

La résolution de l'équation (1) n'est exacte que pour l'atome d'hydrogène et les ions hydrogénoïdes. Pour cela, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation.

II.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree

En 1927, Hartree [4] a proposé l'approximation du champ moyen qui consiste à l'interaction d'un électron avec le reste des électrons du système par un champ moyen créé par la totalité des autres électrons, c-à-dire remplacer le potentiel biélectronique $\sum_j e^2/r_{ij}$ par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron i de la forme $U(i)$.

$$H_{el} = \sum_{i=1}^n \left(h^c(i) + U(i) \right) \quad (5)$$

En se basant sur le théorème des électrons indépendants, la fonction d'onde totale s'écrit donc sous forme d'un produit de fonctions d'onde mono-électroniques comme suit :

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \psi_1(1) \psi_2(2) \psi_3(3) \dots \psi_n(n) \quad (6)$$

La fonction d'onde représentée par l'équation (6) est incomplète car elle ne tient compte ni du principe de l'indiscernabilité des électrons (la fonction d'onde doit tenir compte de toutes les permutations ou numérotations possibles) ni du principe d'exclusion de Pauli (une spin-orbitale doit être antisymétrique par rapport à la permutation de deux électrons quelconques).

II.1.2. Méthode de Hartree-Fock

Pour tenir compte des principes d'indiscernabilité et de Pauli, Fock a écrit la fonction d'onde sous la forme d'un déterminant connu sous le nom de « déterminant de Slater » [5], construit à partir de n spin-orbitales dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \left| \Phi_1(1) \bar{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \bar{\Phi}_m(2m) \right| \quad (7)$$

avec :

$$\Phi_1(1) = \phi_1(1)\alpha(1) \quad (8a)$$

$$\bar{\Phi}_1(2) = \phi_1(2)\beta(2) \quad (8b)$$

Ψ est la fonction d'espace monoélectronique et α et β sont les fonctions de spin.

Pour un système moléculaire, au sein duquel les électrons sont appariés (on parle alors de système à couches fermées), l'énergie Hartree-Fock se décompose en une somme de termes mono et bi-électroniques.

$$E^{HF} = 2 \sum_i^m H_{ii}^c + \sum_{j>i}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (9)$$

avec : $H_{ii}^c = \int \phi_i^*(1) h^c(1) \phi_i(1) d\tau_1 \quad (10a)$

$$h^e(1) = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \Delta_1 - \sum_{K=1}^N \frac{Z_K e^2}{r_{K1}} \quad (10b)$$

$$J_{ii} = \int \phi_i^*(1) \phi_i(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_j^*(2) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (11a)$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_i^*(2) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (11b)$$

Dans cette expression, J_{ij} et K_{ij} sont respectivement des intégrales de Coulomb et d'échange, qui caractérisent les répulsions entre électrons. Les intégrales d'échange résultent de la nature antisymétrique de la fonction d'onde multiélectronique.

II.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Roothaan [6] a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les (OM) les expressions analytiques des orbitales moléculaires Φ_i qui sont inconnues dans la méthode de Hartree-Fock. Les orbitales moléculaires sont exprimées par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques φ_r , comme suit :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^b C_{ir} \varphi_r \quad (12)$$

C_{ir} sont les coefficients à faire varier. b étant le nombre d'OA combinées (dimension de la base d'OA).

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [6] :

$$\sum_{r=1}^b C_{ir} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, b \quad (13)$$

avec:

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^b \sum_{q=1}^b P_{pq} (2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle) \\ S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \varphi_r^*(i) h^c \varphi_s(i) d\tau_i \end{array} \right. \quad (14)$$

Où r , s , p et q symbolisent les OA. P_{pq} est l'élément de la matrice densité. Les termes $\langle rs|tu \rangle$ et $\langle ru|ts \rangle$ représentent les intégrales biélectroniques coulombienne et d'échange respectivement. S_{rs} est l'intégrale de recouvrement.

II.1.4. Défauts de la méthode HFR (Hartree-Fock-Roothaan)

Le défaut majeur de la méthode *HFR* est l'utilisation d'une base finie (limitée) d'OA alors qu'elle doit être infinie. D'autre part, la méthode *HFR* ne tient pas compte de la corrélation électronique instantanée qui existe entre le mouvement des électrons où le vrai potentiel de répulsions inter-électroniques est remplacé par un potentiel moyen. Par conséquent, la méthode *HFR* est relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation.

Les méthodes tenant compte de la corrélation électronique dites Les méthodes Post-HFR: Interaction de configurations (CI) [7], les méthodes de perturbation Moller-Plesset d'ordre n (MP n) [8] et les méthodes basées sur la théorie de fonctionnelle de densité (DFT) [9] peuvent calculer d'une manière efficace les propriétés thermodynamiques.

Notons que l'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock limite (base infinie) et l'énergie exacte non-relativiste du système :

$$E_c = E_{\text{limite HF}} - E_{\text{exacte}}$$

II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

II.2.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

En 1927 Thomas et Fermi proposent un postulat qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, et en 1964 Hohenberg et Kohn [9], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

- ✓ **1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn:** *"L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x, y, z)$ " [9].*

Par conséquent, on peut utiliser la densité électronique $\rho(r)$ comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Etant donné que $\rho(r)$ est liée au nombre d'électrons du système, elle peut également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système. Si n est le nombre d'électrons du système, on a :

$$\int \rho(r) dr = n \tag{15}$$

- ✓ **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn:**

Pour une densité d'essai $\rho(r)$, telle que $\rho(r) > 0$ et $\int \rho(r) dr = n$, l'inégalité suivante est vérifiée : $E_0 \leq E[\rho]$ ".

Ce théorème est équivalent du principe variationnel.

II.2.2. Méthode de Kohn et Sham

En 1965, Kohn et Sham ont élaboré une méthode pratique pour calculer E_0 à partir de ρ_0 [10] car le théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour les calculer ni comment déterminer ρ sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. Kohn et Sham ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissant. Ils ont reformulé le problème pour que le système de référence et le système étudié aient une densité électronique identique dans son état fondamental.

Les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, on peut écrire l'hamiltonien comme suit:

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[\frac{-\hbar^2}{2m_i} \Delta_i + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (16)$$

avec :

$$h_i^{KS} = \frac{-\hbar^2}{2m_i} \Delta_i + v_s(r_i) \quad (17)$$

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

suit :

$$h_i^{KS} \Theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \Theta_i^{KS} \quad (18)$$

où, Θ_i^{KS} est l'orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

- **Terme d'échange-corrélation:**

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissant) et le système fictif (électrons non interagissant). La quantité ΔT étant cependant faible :

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (19)$$

Donc :

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (20)$$

ΔV_{ee} est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle.

. L'expression de l'énergie est:

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (21)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est exprimée par :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (22)$$

Selon le schéma de Kohn et Sham, La difficulté majeure pour les calculs DFT, , est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange-corrélation E_{xc}

La densité électronique $\rho_0(r)$ est calculée par les orbitales de Kohn et Sham selon la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\Theta_i^{KS}|^2 \quad (23)$$

L'énergie E_0 peut s'écrire :

$$E_0 = \sum_a Z_a \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1a}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \Theta_i^{KS}(1) | \Delta_1 | \Theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (24)$$

L'équation des valeurs propres correspondante peut également s'écrire sous la forme :

$$\left[-\frac{1}{2} \Delta_1 - \sum_a \frac{Z_a}{r_{1a}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V_{xc}(1) \right] \Theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \Theta_i^{KS}(1) \quad (25)$$

Le potentiel d'échange-corrélation V_{xc} exprime la dérivée de l'énergie échange-corrélation E_{xc} par rapport à la densité électronique :

$$V_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (26)$$

L'équation aux valeurs propres peut également s'écrire sous la forme:

$$\left[-\frac{1}{2}\Delta_1 + V_{eff} \right] \Theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \Theta_i^{KS}(1) \quad (27)$$

V_{eff} est appelé potentiel effectif.

Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

II.2.3. Approximation de la densité locale LDA

La recherche d'une expression pour le terme d'échange-corrélation a conduit à la suggestion d'un certain nombre d'approximations. L'approximation de la densité locale (LDA) suppose que la densité électronique fluctue lentement par rapport à la position.

l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho_s]$ peut s'écrire comme suit :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (28)$$

ε_{xc} : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions (énergie d'échange ε_x et énergie de corrélation ε_c) telle que:

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (29)$$

avec :

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (30)$$

donc :

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [(\rho(r))]^{4/3} dr \quad (31)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho)$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [11]. Cette formule assez compliquée est donnée dans la référence [12]

II.2.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

L'approximation LDA est basée sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique varie très lentement avec la position. L'approximation GGA consiste à améliorer l'approximation LDA par l'ajout du gradient des densités en supposant la non-uniformité du gaz électronique pour exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation comme suit :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla \rho^\alpha(r), \nabla \rho^\beta(r)) dr \quad (32)$$

f : est une fonction des densités de spin et de leurs gradients.

E_{xc}^{GGA} est divisé en deux contributions : échange et corrélation

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (33)$$

De nombreuses fonctionnelles ont été développées pour les termes d'échange et corrélation. Parmi eux on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [13] et de Perdew et Wang (PW91) [14]. Pour la corrélation, on trouve les fonctionnelles de Perdew (P86) [15], de Lee, Yang et Parr (LYP) et de Perdew et Wang (PW91) [15]

II.2.5. Fonctionnelle hybride B3LYP

La principale caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie de l'énergie d'échange basée sur la méthode de Hartree-Fock (E_x^{HF}). De plus, la fonctionnelle de l'énergie de

d'échange exacte est exprimée en termes d'orbitales de Kohn–Sham plutôt qu'en termes de densité ; on l'appelle donc une fonctionnelle de densité implicite. L'une des versions les plus couramment utilisées est B3LYP qui signifie "*Becke, 3-parameters, Lee-Yang-Parr*".

La fonctionnelle populaire **B3LYP** ("*Becke, 3-parameters, Lee-Yang-Parr*") est l'une des versions les plus couramment utilisées dans les calculs de chimie quantique. B3LYP est une fonctionnelle d'échange-corrélation hybride à trois paramètres, basé sur l'approximation GGA. Elle combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [16]:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + a_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + a_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (34)$$

Les 3 paramètres a_0 , a_x et a_c sont des paramètres ajustés respectivement à 0.20, 0.72 et 0.81 pour reproduire les énergies d'atomisation des molécules telle que [17]:

II.2.6. Les fonctionnelles du Minnesota

En 2005 Truhlar et ses collaborateurs ont développé une famille de fonctionnelles du Minnesota type méta-GGA telles que (M05, M05-2X, M06, M06-2X, M06-HF, M06-L) [18-21]. L'appellation Minnesota vient du nom de l'université du Minnesota

Ces fonctionnelles tiennent compte des interactions à courte et moyenne distance, elles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèces chimiques et chaque fonctionnelle possède une valeur différente d'échange Hartree-Fock. Par exemple, M05-2X contient 56% (2X signifie le double d'échange HF que M05). M06 contient 27% d'échange HF alors que M06-2X contient le double (54%). La fonctionnelle M06-HF contient 100% d'échange HF. Les deux fonctionnelles M05-2X et M06-2X ont montré une très bonne performance pour les calculs thermochimiques et cinétiques et pour les interactions non covalentes [22].

L'énergie d'échange-corrélation pour la fonctionnelle M06-2X est de la forme suivante :

$$E_{xc}^{hyb} = 0.54 E_x^{HF} + 0.46 E_x^{DFT} + 0.54 E_c^{DFT} \quad (35)$$

Cette fonctionnelle contient 54% d'échange HF, 46% d'échange DFT et 100% de corrélation DFT

II.3. Bases d'orbitales atomiques

Le choix de la base d'orbitale atomique est basé sur trois critères principaux :

Premier critère : les OAs doivent fournir une bonne description de la fonction d'onde exacte près de noyaux et à grande distance du noyau.

Deuxième critère : le nombre d'OAs ne doit pas être trop élevée. plus la dimension de la base est grande, plus les temps machine pour calculer les intégrales est important.

Troisième critère : les OAs de base doivent permettre le calcul analytique des intégrales.

De plus le calcul d'intégrales ne doit pas être difficile.

Il existe deux types de fonctions de base principalement utilisées dans les calculs de structures électroniques : les *Orbitales de Type Slater* (STO) [23] et les *Orbitales de Type Gaussienne* (GTO) [24,25].

II.3.1. Orbitales de Type Slater (STO)

- les STO (orbitale de type Slater) : Elles ont été établies par Slater en 1931 dans le but de reproduire les orbitales numériques de Hartree-Fock :

$$\Psi_{nlm} = N r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (36)$$

avec :

n^* : nombre quantique principale effectif

ξ : exposant de Slater

où n^* est le nombre quantique principale effectif, N est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.), $Y_{l,m}$ sont les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STOs) ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires ab-initio. L'inconvénient majeur des STO réside dans la complexité du calcul d'intégrales avec cette base.

En 1951 Boys [24,25] propose les GTO (orbitales de type Gaussian) dans le but de faciliter le calcul d'intégrales moléculaires. En coordonnées cartésiennes (x, y, z), elles s'expriment par :

$$g(\alpha, r) = C x^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad (37)$$

Où α constante qui détermine la taille de la fonction, $(n+l+m)$ somme qui définit le type d'orbitale atomique. Dans la nomenclature de la base GTO, on a

1 GTO de type s si $i + j + k = 0$

3 GTO de type p si $i + j + k = 1$

6 GTO de type d si $i + j + k = 2$

10 GTO de type f si $i + j + k = 3$

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs ab initio [23]. Cela peut être justifié par le fait que « Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

Les bases GTO ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques près du noyau et à grande distance de celui-ci. Pour corriger ces défauts, on utilise des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées »:

II.3.1. Base minimale STO-3G

La plus simple des bases gaussiennes est la base STO-3G, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. La base 3-21G est une Split Valence-Double Zeta (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

II.3.2. Bases de Pople N-MLG (split valence)

Pople et ses collaborateurs ont proposés la série des bases notées N-MLG split valence qui ont exprimé les orbitales de cœur par une combinaison linéaire de N gaussiennes et les orbitales de valences sont décrites par deux ensembles de gaussiennes primitives : M gaussiennes pour les orbitales proches du noyau et L gaussiennes pour ceux plus loin du noyau [26].

Parmi les bases les plus connues de cette famille on a :

La base **3-21G** Split valence double zêta [27] : les orbitales des couches internes sont décrites par une contraction de **3** gaussiennes primitives. Les orbitales de valence sont décrites par une contraction de **2** primitives pour les orbitales proches du noyau alors que et les orbitales éloignées sont exprimées par une 1 seule gaussienne primitive.

La base **6-31G(d,p)** est une base Split Valence-Double Zêta(SV-DZ) polarisée qui signifie qu'on utilise **6** gaussiennes primitives pour reproduire chaque OA des couches internes (orbitales de cœur), **3** gaussiennes primitives pour reproduire chaque OA la couche de valence proche (inner) et **1** gaussienne primitive pour reproduire chaque OA de la couche de valence lointaine (outer). On ajoute les orbitales de polarisation (**d,p**) pour tenir compte de la déformation des OAs lorsqu'on passe des atomes isolés aux molécules. On ajoute 3 OAs de type p (p_x, p_y, p_z) pour tenir compte de la polarisation une OA de type 's'. De même, on ajoute 6 OAs de type 'd' ($d_x^2, d_y^2, d_z^2, d_{xy}, d_{xz}, d_{yz}$) pour tenir compte de la polarisation des orbitales de type p (p_x, p_y, p_z) et ainsi de suite.

La base **6-31++G(d,p)**, le signe (++) signifie l'ajout des orbitales diffuses qui sont caractérisées par des exposants faibles et qui permettent de corriger la densité électronique des régions éloignées du noyau. Cela est nécessaire pour les espèces chargées (anions) et les espèces ayant des paires libres et également pour le calcul des propriétés électriques (moments dipolaires, polarisabilité, hyperpolarisabilité, ...).

La base **6-311G [28]** est une Split Valence-Triple Zêta (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

II.4. Les Modèles de solvation

Il est intéressant de pouvoir mettre en contraste les résultats des propriétés moléculaires calculé à l'aide d'outils quantiques avec les données expérimentales. Ces derniers sont fréquemment obtenus en phase condensée. En particulier, la nature du solvant joue un rôle important dans la création de liaisons hydrogène, les interactions entre les composés hydrophobes et hydrophiles et l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire

sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. Par conséquent, l'inclusion exacte de ces effets dans les calculs quantiques est nécessaire.

Pour tenir compte des effets de solvation, deux stratégies peuvent être adoptées: soit des molécules de solvant sont explicitement incluses dans le système moléculaire à modéliser, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique [29,30]. Dans ce dernier cas, plusieurs modèles ont été élaborés.

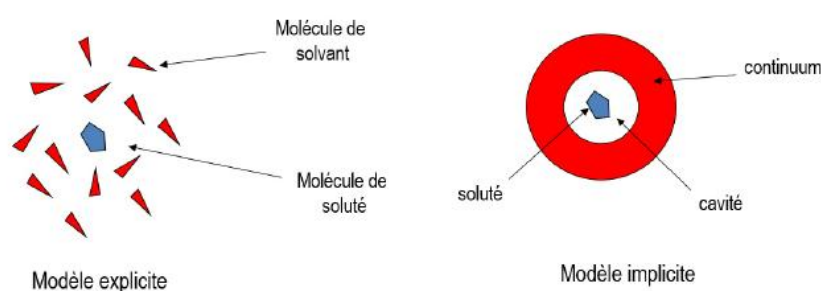


Schéma II.1. *Modèles de solvation explicite et implicite*

En 1912 Born a proposé un modèle implicite simple qui considère une charge ponctuelle placée dans une cavité de solvant de forme sphérique. En 1936 Onsager étend le modèle de Born à un dipôle placé dans une cavité sphérique. Kirkwood et Onsager [31] ont modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie cette idée concerne les effets de solvation sur les molécules polaires [32-34]. Dans ce dernier, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Alors que le modèle de Born n'est approprié que pour les espèces chimiques possédant une charge formelle, celui d'Onsager est applicable aux nombreuses molécules.

II.4.1. Modèle SCRF

Nous allons d'abord décrire le bilan énergétique du modèle de continuum tenant compte de différents types d'interactions. La première étape implique la création d'une cavité dans le continuum de solvant (**Schéma II.2**).

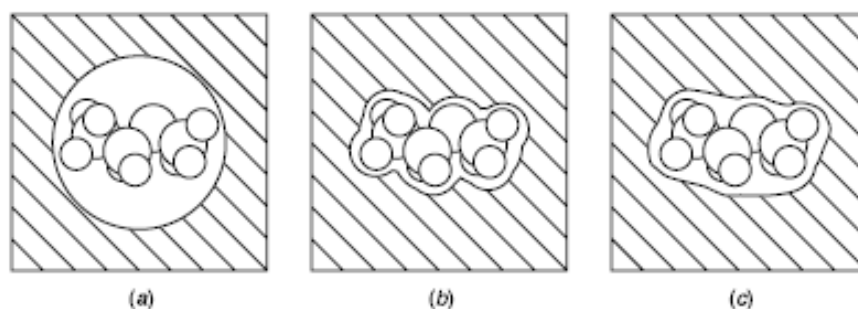


Schéma II.2. (a) Schématisation d'un soluté intégré dans un milieu diélectrique avec une cavité sphérique, (b) une cavité formée en unissant des sphères atomiques de rayon égal au rayon de van der Waals, et (c) une surface accessible au solvant.

En pratique, la cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals. La formation de cette cavité coûte une certaine quantité d'énergie (positive): ΔG_{cav} , l'énergie libre de cavitation. Cette quantité dépend de la nature du solvant ainsi que de la topologie de la cavité. En second temps, le soluté est placé dans la cavité et celui-ci interagit avec le continuum. On distingue trois types d'interactions soluté-continuum: électrostatiques ΔG_{elec} , répulsives et dispersives. Les deux dernières sont calculées grâce à des relations empiriques.

Le processus d'interaction SCRF (Self-Consistent Reaction Field) d'une molécule dans sa cavité est autocohérent résolu: la distribution de charge de ce soluté polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent donc à l'interface soluté-continuum. Ces dernières induisent un potentiel de réaction qui, à son tour, modifie la densité électronique du soluté. Ensuite, le continuum doit s'adapter et il y a une nouvelle modification de la

distribution de charges à l'interface soluté-continuum . . . et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique, toujours négatif, est la contribution électrostatique (ΔG_{elec}).

Les termes de répulsion et de dispersion sont associés. Le terme de dispersion/de répulsion (ΔG_{disp} et $\Delta G_{\text{rép}}$) implique l'interaction du soluté avec le solvant à l'interface de la cavité, et donne une contribution négative/positive à la variation d'énergie.

Au final, l'énergie totale d'interactions s'exprime en un terme électrostatique et en trois termes non-électrostatiques

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rép}} \quad (38)$$

Pour résoudre le problème les modèles de continuum utilisent l'équation de Poisson de l'électrostatique classique :

$$-\nabla[\epsilon_r(r) \nabla V(r)] = 4\pi\rho_m(r) \quad (39)$$

$\epsilon_r(r)$ est une fonction diélectrique dans le milieu et le potentiel électrostatique total $V(r)$ est la somme du potentiel électrostatique $V_\rho(r)$ généré par la distribution de charges du soluté ρ et le potentiel de réaction $V_\sigma(r)$ créé par la polarisation du milieu diélectrique :

$$\mathbf{V}(\mathbf{r}) = \mathbf{V}_\rho(\mathbf{r}) + \mathbf{V}_\sigma(\mathbf{r}) \quad (40)$$

La constante diélectrique ($\epsilon_r(r) = \epsilon_s / \epsilon_0$) peut prendre deux valeurs:

$$\epsilon_r(\mathbf{r}) = 1, \quad \text{si } \mathbf{r} \in V_{\text{int}}$$

$$\epsilon_r(\mathbf{r}) = \epsilon, \quad \text{si } \mathbf{r} \in V_{\text{ext}}$$

Où V_{int} (V_{ext}) est le volume à l'intérieur (à l'extérieur) de la cavité. Pour les deux régions, l'équation 2 devient :

$$-\nabla^2 V(r) = 4\pi\rho_m(r), \quad r \in v_{\text{int}} \quad (41)$$

$$-\varepsilon \nabla^2 V(r) = 0, \quad r \in v_{\text{ext}} \quad (42)$$

Les équations (41) et (42) doivent être accompagnées de conditions frontières, à l'infini mais aussi et surtout à la surface de la cavité, $|v_{\text{int}} - v_{\text{ext}}| = 0$ afin de garantir la continuité du potentiel.

La distribution de charge surfacique $\sigma(r_s)$ peut être exprimée ainsi en termes de quantités aisément calculables avec des processus actuels :

$$\sigma(r_s) = \frac{(\varepsilon - 1)}{4\pi\varepsilon} E(r_s) \quad (43)$$

où $E(r) = \left(\frac{\partial V(r)}{\partial n} \right)_k$ est le champ électrique perpendiculaire à la cavité.

II.4.2. Modèle PCM (Polarizable continuum model)

Le modèle PCM [35-37] permet de définir la cavité d'une manière plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques appelées (tesserae ou tuiles). Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par un assemblage de sphères (**Figure 3**). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. Les triangles à l'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiées avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge $\sigma(s)$ [33].

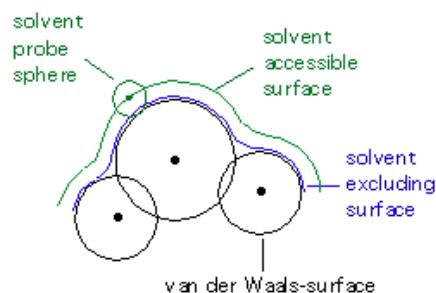


Figure 3 : cavité du modèle PCM .

II.4.3. Modèle SMD (Solvent Model Density)

Le modèle SMD est un modèle de solvation basé sur la densité de charge il est décrit en détail dans l'article de Marenich, Cramer et Truhlar 2009 [38]. Le modèle SMD est un modèle de solvation continuum universel où "universel" désigne son applicabilité à tout soluté chargé ou non chargé dans n'importe quel solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs clés sont connus. Le mot "continuum" indique que le solvant n'est pas représenté explicitement comme une collection de molécules de solvant discrètes mais plutôt comme un milieu diélectrique avec des tensions superficielles à l'interface soluté-solvant.

Selon le modèle SMD, L'enthalpie libre de solvation est séparée en deux composantes (électrostatique et non électrostatique) suivant la relation :

$$\Delta G_{solvation} = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{CONC} \quad (44)$$

La contribution électrostatique ΔG_{ENP} désigne les termes de l'énergie libre ou (E) Electroniques, (N) Nucléaires, (P) Polarisation .

Les contributions non électrostatique : ΔG_{CDS} désigne les termes de l'énergie libre de cavitation (C), Changements dans l'énergie de dispersion (D), Changements possibles dans la structure locale du solvant (S), et ΔG_{CONC} qui désigne le changement de concentration entre l'état standard en phase gazeuse (1 atm) et l'état standard en phase liquide (1 M).

En 2009 Marenich et ces collaborateurs [38] ont proposé une formule de l'énergie libre de solvation en fonction des coefficients de partage comme suit :

$$\log P_{O/W} = - \Delta G^{\circ}_{O/W} / 2.303RT \quad (45)$$

avec : $\Delta G^{\circ}_{O/W} = G^{\circ}_O - G^{\circ}_W$

Où O désigne la phase organique et W la phase aqueuse.

Références bibliographiques:

- [1] L. de Broglie, Research on the theory of quanta. *Ann. Phys.*, 1925,10(3), 22-128.
- [2] Schrödinger, E. Quantisierung als Eigenwertproblem. *Ann. Phys.*, 1926, 385 (13), 437-490. <https://doi.org/10.1002/andp.19263851302>.
- [3] Born, M.; Oppenheimer, J. R.; Physik, A. On the Quantum Theory of Molecules. 32.
- [4] Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1928, 24 (1), 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- [5] Slater, J. C. Molecular Energy Levels and Valence Bonds. *Phys. Rev.*, 1931, 38 (6), 1109–1144. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.38.1109>.
- [6] Roothaan, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.*, 1951, 23(2), 69–89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>.
- [7] I. Shavitt, In *Methods of Electronic Structure Theory*, H. F. Schaefer, Ed. Boston, MA: Springer US, 189–275, 1977, doi: 10.1007/978-1-4757-0887-5_6.
- [8] C. Møller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46(7), 618–622, 1934, doi: 10.1103/PhysRev.46.618.
- [9] a) Dreizler, R. M.; Gross, E. K. U. *Density Functional Theory*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1990.
- b) Parr, R. G. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. In *Horizons of Quantum Chemistry*; Fukui, K., Pullman, B., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1980; pp 5–15. https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- c) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 1964, 136 (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [10] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 1965, 140 (4A), A1133–A1138.
- [11] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.*, 1980, 58 (8), 1200–1211. <https://doi.org/10.1139/p80-159>.
- [12] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, England ; Hoboken, NJ, 2007.
- [13] A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 38(6), 3098–3100, 1988, doi: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
- [14] J. P. Perdew and W. Yue, *Phys. Rev. B*, 33(12), 8800, 1986.
- [15] C. Lee, W. Wang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 785, 1988.
- [16] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648, 1993.
- [17] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 785, 1988.

- [18] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Exchange-Correlation Functional with Broad Accuracy for Metallic and Nonmetallic Compounds, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, 123 (16), 161103. <https://doi.org/10.1063/1.2126975>.
- [19] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, 2006, 2 (2), 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>.
- [20] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41 (2), 157–167. <https://doi.org/10.1021/ar700111a>.
- [21] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. 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 Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Account*, 2008, 119 (5–6), 525–525. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>.
- [22] Attoui Yahia Hassina. Badji Mokhtar-Annaba University. 2018, 113.
- [23] Slater, J. C. Atomic Shielding Constants. *Phys. Rev.*, 1930, 36 (1), 57–64. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57>.
- [24] Boys, S.F. Electronic Wave Functions II. A Calculation for the Ground State of the Beryllium Atom. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 1950, 201 (1064), 125–137. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0047>.
- [25] Modern Techniques in Computational Chemistry: MOTEC. 89: 1989; Clementi, E., Ed.; ESCOM:Leiden, 1989.
- [26] Collins, J. B.; von R. Schleyer, P.; Binkley, J. S.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XVII. Geometries and Binding Energies of Second-row Molecules. A Comparison of Three Basis Sets. *The Journal of Chemical Physics*, 1976, 64 (12), 5142–5151. <https://doi.org/10.1063/1.432189>.
- [27] Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102 (3), 939–947. <https://doi.org/10.1021/ja00523a008>.
- [28] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 1972, 56 (5), 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.
- [29] B. Roux and T. Simonson, *Biophys. Chem.*, 78(1), 1–20, 1999, doi: 10.1016/S0301-4622(98)00226-9.
- [30] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 1994, 94(7), 2027–2094, doi: .1021/cr00031a013.
- [31] Kirkwood, J. G. Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions. *The Journal of Chemical Physics*, 1934, 2 (7), 351–361. doi.org/10.1063/1.1749489.
- [32] Baldrige, K.; Klamt, A. First Principles Implementation of Solvent Effects without Outlying Charge Error. *The Journal of Chemical Physics*, 1997, 106 (16), 6622–6633.

- <https://doi.org/10.1063/1.473662>.
- [33] Onsager, L. Electric Moments of Molecules in Liquids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58 (8), 1486–1493. <https://doi.org/10.1021/ja01299a050>.
- [34] Cossi, M.; Mennucci, B.; Pitarch, J.; Tomasi, J. Correction of Cavity-Induced Errors in Polarization Charges of Continuum Solvation Models. *J. Comput. Chem.*, 1998, 19 (8), 833–846. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199806\)19:8<833::AID-JCC3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199806)19:8<833::AID-JCC3>3.0.CO;2-Q).
- [35] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilization of AB Initio Molecular Potentials for the Prediction of Solvent Effects. *Chemical Physics*, 1981, 55 (1), 117–129. [https://doi.org/10.1016/03010104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/03010104(81)85090-2).
- [36] Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.*, 1994, 94 (7), 2027–2094. <https://doi.org/10.1021/cr00031a013>.
- [37] Cammi, R.; Tomasi, J. Remarks on the Use of the Apparent Surface Charges (ASC) Methods in Solvation Problems: Iterative versus Matrix-Inversion Procedures and the Renormalization of the Apparent Charges. *J. Comput. Chem.*, 1995, 16 (12), 1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jcc.540161202>.
- [38] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on 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. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.

CHAPITRE II

PARTIE B

THÉORIES ET MODÈLES THÉORIQUES DE RÉACTIVITÉ CHIMIQUE

Plusieurs théories et modèles ont été proposés pour l'étude de la réactivité de différents types de réactions chimique, à savoir:

- ✓ La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMOT)
- ✓ La théorie de l'état de transition (TST)
- ✓ Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

I.1. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO

I.1.1. Principe de la théorie FMO

En 1964 Fukui [1] s'intéressait au processus chimique et les interactions entre les orbitales moléculaires, il a constaté que seules les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ont une réelle importance dans les réactions chimiques, c'est le même rôle que les orbitales de valence chimique.

L'approche de deux molécules A et B conduit au différentes interactions entre leurs OM, ces interactions conduisent à un gain ou perdre d'énergie, dans le cadre de la théorie FMO cette énergie s'écrit sous la forme :

$$\Delta E_{A-B} = \underbrace{\sum_{K \in A} \sum_{L \in B} \frac{Q_K Q_L}{\varepsilon R_{KL}}}_{1^{\text{er}} \text{ terme}} - \underbrace{\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} (P_i + P_j) \beta_{ij} S_{ij}}_{2^{\text{eme}} \text{ terme}} - \left(\sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\varepsilon_l - \varepsilon_k} + \sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\varepsilon_l - \varepsilon_k} \right)_{3^{\text{eme}} \text{ terme}} \quad (1)$$

- le premier terme de cette l'équation est Un terme d'interaction électrostatique. Q_K et Q_L désignent les charges totales portées par l'atome K de A et l'atome L de B , respectivement, et R_{KL} la distance entre l'atome K de A et l'atome L de B . ε est la permittivité locale. Or, ce

terme peut être positif (déstabilisant) ou négatif (stabilisant) selon la distribution de charges au sein des deux partenaires.

- le second terme représente la répulsion qui se manifeste entre les orbitales moléculaires occupées des deux partenaires. Ce terme est déstabilisant (positif).

P_i et P_j sont respectivement les populations électroniques des OAs $\phi_{A,i}$ et de $\phi_{B,j}$.

β_{ij} et S_{ij} sont les intégrales de résonance et de recouvrement, respectivement, entre les OAs $\phi_{A,i}$ et $\phi_{B,j}$. ε_k et ε_l sont les énergies des orbitales moléculaires $\psi_{A,k}$ et $\psi_{B,l}$ non perturbées.

- Le troisième terme, un terme stabilisant (négatif), représente l'interaction entre toute les OM occupées d'un partenaire avec les OM vacantes de l'autre partenaire, permettant ainsi un transfert de charge partiel entre A et B. C'est la perturbation du second ordre et l'interaction la plus importante correspond au (EK-EL) minimale, et à partir de ce terme on peut déduire que l'interaction entre la HOMO et la LUMO.

k et l sont respectivement la $k^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de A et la $l^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de B, et i et j sont respectivement la $i^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur un atome K et la $j^{\text{ème}}$ orbitale atomique centrée sur un atome L.

C_{Ak}^i , C_{Bl}^j sont respectivement le coefficient de la $i^{\text{ème}}$ orbitale atomique dans la $k^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de A et le coefficient de la $j^{\text{ème}}$ orbitale atomique dans la $l^{\text{ème}}$ orbitale moléculaire de B.

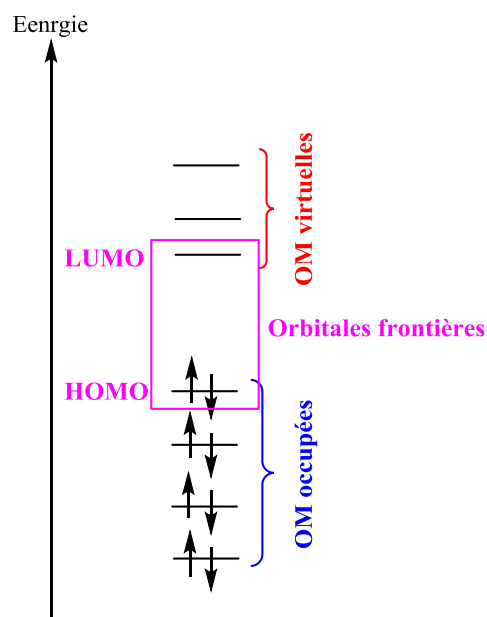


Figure 1: Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières

I.1.2. Inconvénients de la théorie FMO

La théorie FMO est considérée comme un outil fiable pour étudier la réactivité chimique, mais elle présente quelques défauts qui peuvent être résumés comme suit:

- Toutes les interactions OM occupées- OM vacantes, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
- Les effets stériques sont totalement négligés.
- La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions bimoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpés en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.
- La théorie FMO ne traite pas les OMF de toutes les étapes de réaction pour arriver à l'état de transition. La théorie FMO est appliquée uniquement pour les premiers stades des interactions.

I.2. Théorie de l'état de transition

Au début des années 30, Henry Eyring [2] ainsi que Michael Polanyi et Meredith Evans [3, 4], ont développé la théorie de l'état de transition (TST). Cette théorie est basée sur la thermodynamique statistique, et a pour objectif d'expliquer la cinétique des réactions chimiques élémentaires. Elle se concentre sur la description de l'évolution continue des réactifs sur la surface potentielle jusqu'au point où tous les atomes participant à la réaction sont en forte interaction connu sous le nom d'état de transition (ET). La TST permet de calculer, d'une manière efficace, l'enthalpie standard d'activation ($\Delta^\ddagger H^\circ$), l'entropie standard d'activation ($\Delta^\ddagger S^\circ$), et l'énergie standard d'activation de Gibbs ($\Delta^\ddagger G^\circ$) pour une réaction donnée (Figure 2).

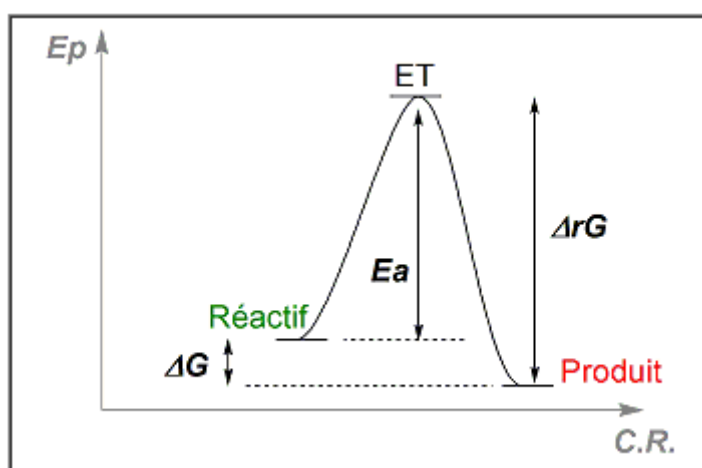


Figure 2. Illustration schématique du chemin de la réaction

Le calcul de ces grandeurs thermodynamiques, nous ramène à déterminer les constantes de vitesse des réactions élémentaires [5-7]. La constante de vitesse k est donnée par l'expression suivante:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G}{RT}\right) \quad (2)$$

où,

R : constante des gaz parfaits

T : température absolue

k_B : constante de Boltzmann

h : constante de Planck

La TST, basée sur la localisation des états de transition, est très une méthode très couteuse en temps de calcul surtout en présence des réactifs volumineux et la considération des effets de solvation. Pour cette raison, d'autres méthodes ont été développées notamment les indices de réactivité.

I.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

la DFT conceptuelle, désignée par CDFT [8] a été développé par Parr. Les concepts et les principes sont extraits de la densité électronique, permettant d'interpréter et de prédire le comportement chimique d'une molécule. Parr ainsi que d'autres chercheurs [9-17] ont donné des définitions précises des concepts chimiques de réactivité.

I.3.1. Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

Aujourd'hui, les concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc sont en fait dérivés de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT).

I.3.1.1. Potentiel chimique électronique

Selon Parr [18], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ .

$$pente = \mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (3)$$

Dans le cadre de la DFT, ces énergies peuvent être approchées par les énergies des orbitales frontières (E_{HOMO}) et (E_{LUMO}). Par conséquent, le potentiel chimique électronique peut être exprimé sous la forme :

$$\mu \approx \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (4)$$

le potentiel chimique électronique μ est un indice qui mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. Cette propriété offre un moyen pour calculer les valeurs d'électronégativité des molécules, car le potentiel chimique électronique μ est le négatif de l'électronégativité de Mulliken χ ($\mu = -\chi$).

Dans une réaction polaire, si on fait réagir deux espèces chimiques A et B, le potentiel chimique électronique μ permet d'identifier la direction du flux du transfert de la densité électronique entre A et B [19]. Par exemple, le transfert des électrons se produit à partir de l'espèce chimique A vers l'espèce chimique B si $\mu_B > \mu_A$. Généralement, plus la différence du potentiel chimique électronique, $\Delta\mu$, entre les espèces chimiques est grande plus le transfert est grand.

I.3.1.2. Dureté globale et mollesse globale

Parr a exprimé la dureté (hardness) globale η du système comme la variation du potentiel chimique μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) [20]. La dureté η peut être considérée comme la résistance d'une molécule à l'échange de la densité électronique avec l'environnement.

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

La dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières E_{HOMO} et E_{LUMO} comme suit:

$$\eta \approx \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (6)$$

Généralement, le terme 1/2 est négligé, de sorte que la dureté chimique est exprimée par :

$$\eta \approx E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (7)$$

D'autre part, la La mollesse chimique S (*softness*) a été définie comme l'inverse de la dureté chimique η :

$$S \approx \frac{1}{\eta} \quad (8)$$

I.1.1.3. Indice d'électrophilie globale

L'électrophilie est défini comme le pouvoir d'acquérir un électron, lorsqu'une espèce est immergé dans une mer d'électron libre. La valeur du nombre d'électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait, permettrait de comparer le pouvoir électrophile de deux espèces [21-23]. Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge :

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

L'indice d'électrophilie ω est considéré comme un outil puissant pour l'étude de la réactivité des molécules organiques participant dans des réactions polaires [24]. Par exemple, dans les réactions de cycloaddition les réactifs peuvent être classés selon l'échelle

d'électrophilie suivant [25]: électrophiles marginaux si $\omega < 0.8$ eV, électrophiles modérés si $0.8 < \omega < 1,50$ eV et électrophiles forts si $\omega > 1,50$ eV

I.3.1.4. Indice de nucléophilie globale

Domingo et al. [26] ont proposé le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour les molécules simples. Domingo a proposé un indice empirique (relatif) de la nucléophilie N des molécules organiques à couches fermées [27]. Cet indice est basé sur les énergies HOMO et référé au tétracyanoéthylène (TCE), considéré comme le nucléophile le plus faible, qui possède l'énergie HOMO la plus basse. L'indice de nucléophilie est défini comme suit [28]:

$$N = E_{HOMO}(\text{Nucléophile}) - E_{HOMO}(\text{TCE}) \quad (10)$$

La molécule tétracyanoéthylène (TCE) est prise comme référence dans l'échelle de nucléophilie. Ce choix nous permet de manipuler une échelle de nucléophilie avec uniquement des valeurs positives. [28].

Références bibliographiques:

- [1] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1975.
- [2] H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 1935, 3, 107.
- [3] M.G.P. Evans, *Trans. Faraday Soc.*, 1935, 31, 875.
- [4] M.G.P. Evans, *Trans. Faraday Soc.*, 1938, 34, 11.
- [5] R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 8(11), 781–853, 1969, doi: 10.1002/anie.196907811.
- [6] C. K. Ingold, *Chem. Rev.*, 15(2), 225–274, 1934, doi: 10.1021/cr60051a003.
- [7] R. Robinson, *Quatrième Conseil, Inst. Chim. Solva*, 1931.
- [8] R. G. Parr, *In Horizons of Quantum Chemistry*, Dordrecht, 1980, 5–15. doi: 10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- [9] S. K. Ghosh, M. Berkowitz, and R. G. Parr, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(24), 8028–8031, 1984, doi: 10.1073/pnas.81.24.8028.
- [10] M. Berkowitz, S. K. Ghosh, and R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, 107(24), 6811–6814, 1985, doi: 10.1021/ja00310a011.
- [11] L. Rincon and F. J. Torres, *In Conceptual Density Functional Theory*, John Wiley & Sons, Ltd, 2022, 229–244. doi: 10.1002/9783527829941.ch12.
- [12] P. K. Chattaraj and S. Giri, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.*, 105(0), 13–39, 2009, doi: 10.1039/B802832J.
- [13] P. Geerlings, S. Fias, Z. Boisdenghien, and F. D. Proft, *Chem. Soc. Rev.*, 43(14), 4989–5008, 2014, doi: 10.1039/C3CS60456J.
- [14] P. Geerlings and F. D. Proft, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 10(21), 3028–3042, 2008, doi: 10.1039/B717671F.
- [15] A. Chakraborty, S. Pan, and P. K. Chattaraj, *In Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*, M. V. Putz and D. M. P. Mingos, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, 143–179, doi: 10.1007/978-3-642-32750-6_5.
- [16] P. A. Johnson, L. J. Bartolotti, P. W. Ayers, T. Fievez, and P. Geerlings, *In Modern Charge-Density Analysis*, C. Gatti and P. Macchi, Eds. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012, 715–764. doi: 10.1007/978-90-481-3836-4_21.
- [17] J. I. Martínez-Araya, G. Salgado-Morán, and D. Glossman-Mitnik, *J. Phys. Chem. B*, 117(21), 6339–6351, 2013, doi: 10.1021/jp400241q.
- [18] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (1989).
- [19] L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 4(61), 32415–32428, 2014, doi: 10.1039/C4RA04280H.
- [20] R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105(26), 7512–7516, 1983, doi: 10.1021/ja00364a005.

- [21] R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 1922.
- [22] P. Perez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, 59 (2003) 3117.
- [23] L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez *J. Phys. Chem.*, A106 (2002) 952.
- [24] P. Pérez, L. R. Domingo, A. Aizman, and R. Contreras, *Theoretical and Computational Chemistry*, 19, A. Toro-Labbé, Ed. Elsevier, 2007, 139–201. doi: 10.1016/S1380-7323(07)80010-0.
- [25] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras, *Tetrahedron*, 58(22), 4417–4423, 2002, doi: 10.1016/S0040-4020(02)00410-6.
- [26] L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 73(12), 4615–4624, 2008, doi: 10.1021/jo800572a.
- [27] L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.*, 895 (2009) 86.
- [28] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, *J. Mol. Str.: THEOCHEM*, (1), 68–72, 2008, doi: 10.1016/j.theochem.2008.06.022.

CHAPITRE III

APPLICATIONS, RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Application 1

Etude théorique de la tautomérie, des propriétés physicochimiques et ADMET des dérivés de la 2-pyridone

Application 1: Etude théorique de la tautomérie, des propriétés physicochimiques et ADMET des dérivés de la 2-pyridone

Résumé :

Les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques représentent les propriétés fondamentales des médicaments et affectent leur biodisponibilité. Dans ce travail, ces propriétés sont calculées et utilisées pour déterminer la préférence des tautomères sélectionnés. Les 2-pyridones sont des hétérocycliques contenant de l'azote qui jouent un rôle important dans la conception de médicaments. Tous les tautomères Hydroxypyridine (HPYR) /pyridone (PYR) étudiés dans ce travail sont des molécules lipophiles. Les résultats montrent que les tautomères HPYR sont plus lipophiles (plus solubles dans le n-octanol) que les PYR. La biodisponibilité des composés étudiés a été déterminée par analyse ADMET. Les résultats ont montré que la plupart des dérivés des 2-pyridones peuvent être utilisés par voie orale et ne présentent pas d'effets neurotoxiques. Nous avons également étudié la tautomérisation des 2-pyridones qui peut se faire par deux mécanismes possibles, la voie classique et la dimérisation dans différentes phases. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et en solution en utilisant les méthodes de la chimie quantique.

1. Introduction

La conception biologique et les tests d'un nouveau médicament représentent un processus complexe qui inclut la détermination d'une cible moléculaire. La corrélation entre les propriétés pharmaceutiques et l'activité biologique est élaborée depuis longtemps. Afin d'élaborer des règles décrivant la relation entre les propriétés physico-chimiques d'un médicament et sa distribution dans les systèmes biologiques, plusieurs études ont été réalisées. De manière générale, les sociétés pharmaceutiques spécialisées dans la fabrication et le développement de médicaments ont créé leurs propres outils de prédiction, qui ne sont pas accessibles aux chercheurs. Pour cette raison, diverses méthodes disponibles ont été

développées par des chercheurs théoriques pour prédire avec précision la plupart des propriétés pharmacocinétiques pertinentes des molécules.

La lipophilie ou coefficient de partage $\log P_{o/w}$ d'un médicament est l'une des propriétés importantes qui influent son activité biologique [1, 2] et sa solubilité dans un environnement non polaire. Le $\log P_{o/w}$ (n-octanol/eau) reflète la capacité d'un médicament à pénétrer la membrane cellulaire et son comportement dans divers processus pharmacocinétiques, notamment l'adsorption, la distribution, le métabolisme et la toxicité [3, 4]. Les valeurs $\log P_{o/w}$ peuvent être obtenues expérimentalement ou théoriquement. [5, 6]

La basicité et l'acidité d'un médicament peuvent affecter son évolution dans l'environnement [7], notamment son transport, sa réactivité à la molécule cible et son identification par le récepteur. Les réactions de protonation ou de déprotonation jouent un rôle important dans les interactions moléculaires dans l'environnement biologique et dépendent fortement des propriétés acido-basiques des groupes fonctionnels.

La 2-pyridone et ses dérivés font partie d'une classe d'agents inotropes/vasodilatateurs appelés bipyridines, utilisés pour le traitement intraveineux à court terme de l'insuffisance cardiaque congestive [8]. Nous avons donc sélectionné une série limitée des dérivées des 2-pyridones représentée dans la Figure 1. Ces molécules possèdent deux tautomères, la 2-pyridone (PYR) et l'hydroxypyridine (HPYR). Les propriétés physicochimiques de ces molécules dépendent fortement du rapport des deux tautomères.

Composé	R ₁	R ₂	R ₃
1	H	H	H
2	H	H	CH ₃
3	CN	H	CH ₃
4	COCH ₃	H	Ph
5	CN	4-Py	CH ₃

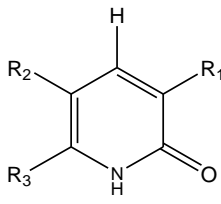


Figure 1. Dérivés de la 2-pyridone étudiés dans ce travail. [9, 10]

En mettant en œuvre les méthodes de la chimie quantique, nous nous intéressés dans ce travail à la détermination de quelques propriétés de la 2-pyridone, telles que les constantes de dissociation (pK_a), le coefficient de partage octanol/eau, l'acidité et la basicité, ainsi que d'autres propriétés qui affectent leur comportement dans le milieu biologique.

Nous avons également étudié la tautomérisation céto-énol de la 2-pyridone qui a été largement étudiée au cours des dernières décennies [11]. La balance PYR/HPYR est considérée comme un modèle prototypique de tautomérisation, de liaison hydrogène et de migration du protons dans les systèmes chimiques et biologiques [12]. Le pouvoir de ces molécules à interagir avec des cibles biologiques a été caractérisé par des descripteurs de réactivité globale. Nous avons également déterminé les propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET) affectant la biodisponibilité et l'activité biologique des dérivés des 2-pyridones sélectionnés au moyen du serveur PreADMET ([//preadmet.bmdrc.org/](http://preadmet.bmdrc.org/)) [13].

2. Méthodologie des calculs

Tous les résultats obtenus ont été réalisés au moyen du programme de calcul Gaussian 09 [14], et les résultats obtenus ont été visualisés avec l'interface graphique GaussView 06. [15] Les géométries moléculaires ont été optimisées à l'aide des méthodes fonctionnelles d'échange-corrélation B3LYP [16, 17] et de méta-échange-corrélation M06-2X [18–20] avec l'ensemble de base 6-311++G (d,p) en phase gazeuse, dans le n-octanol et dans l'eau. Les calculs de fréquence ont été effectués sur toutes les géométries pour vérifier l'absence de modes de vibration imaginaires. Les effets de solvation sur nos molécules dans l'eau et le n-octanol ont été calculés à l'aide du modèle de solvation continue basé sur la densité de charge mécanique quantique SMD. [21] Le modèle SMD a été choisi car il est applicable à tout soluté chargé ou non dans n'importe quel solvant.

Les états de transition, correspondants aux deux mécanismes de tautomérisation, ont été localisés au niveau B3LYP/6-311++G(d,p) dans différents solvants. Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

2.1. Indices globaux de réactivité

Dans ce travail nous nous sommes intéressés aux indices globaux de réactivité. [22, 23]

- l'indice d'électrophilie globale [24] : $\omega = \mu^2 / 2\eta$ (1)

- le potentiel chimique électronique: $\mu = (\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) / 2$ (2)

- la dureté chimique: $\eta = \varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}$ (3)

- la mollesse chimique $S = 1/\eta$ (4)

- l'indice de la nucléophilie globale [25, 26] : $N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)}$ (5)

avec TCE= tetracyanoéthylène.

2.2. Coefficient de partage et constante d'acidité

Cette approche est basée sur la différence de l'énergie libre de Gibbs calculée pour les molécules solvatées dans deux milieux différents (n-octanol/eau pour $\log P_{o/w}$ et phase gazeuse/aqueuse pour les calculs des constantes acidité pK_a) selon les équations suivantes:

✓ Coefficient de partage $\log P_{o/w}$:

$$\log P_{o/w} = - \Delta G^{\circ}_{o/w} / 2.303RT \quad (6)$$

avec : $\Delta G^{\circ}_{o/w} = G^{\circ}_o - G^{\circ}_w$

- Acidité en phase gazeuse

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

Pour $G^{\circ}_{gas}(H^+)$ la valeur expérimentale de 6,28 kcal/mol est utilisée [27]

✓ Acidité en phase aqueuse (pK_a):

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

$$pK_a = - \Delta G^{\circ}_{aq} / 2.303RT \quad (7)$$

Pour $G^{\circ}_{aq}(H^+)$ la valeur expérimentale de 264.61 kcal/mol est utilisée [27]

Dans ces équations, R est la constante des gaz parfaits et T est la température standard.

3. Résultats et discussions

3.1. Indices globaux de réactivité

Ces indices peuvent être utiles pour identifier la nature électrophile et nucléophile d'une molécule lors de ses interactions avec d'autres molécules. Les valeurs calculées des indices globaux sont présentées dans le tableau 1.

Afin de comparer la réactivité chimique des 2-pyridones étudiées, nous avons calculé le gap énergétique HOMO-LUMO. Les écarts énergétiques des cinq composés étudiés sont comparables (ΔE), montrant une réactivité chimique similaire. Les valeurs ΔE des tautomères PYR vont de -3,87 eV à -4,750 eV (tandis que les tautomères HPYR vont de -4,36 eV à -5,68 eV), montrant que les tautomères PYR sont caractérisés par une forte réactivité contre des cibles biologiques [28]. Les indices de réactivité calculés montrent que les tautomères PYR et HPYR ont une faible mollesse chimique ($S=1/\eta$) et flexibilité pour acquérir des électrons. La faible valeur de la mollesse indique que les 2-pyridones sont des molécules moins polarisables. La faible valeur de la mollesse d'un médicament rend l'interaction avec la cible enzymatique moins facile. De plus, un médicament peu mou ne peut pas être métabolisé en composés non toxiques [29]. Selon le classement d'électrophilie des molécules organiques [30], les valeurs de l'indice d'électrophilie des tautomères PYR (1,66-2,69 eV) sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues HPYR (1,39-2,31 eV). D'un autre côté, les deux tautomères ont des valeurs globales de nucléophilie élevées et peuvent être considérés comme de bons nucléophiles.

Tableau 1. Indices globaux de réactivité chimique calculés avec B3LYP /6-311++G (d,p)

Pyridone	HPYR				PYR			
	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N(eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N(eV)
1	-3.98	5.68	1.39	7.98	-3.97	4.75	1.66	7.52
2	-3.84	5.65	1.31	8.10	-3.82	4.72	1.54	7.66
3	-4.72	5.15	2.17	6.97	-4.62	4.32	2.47	6.65
4	-4.50	4.36	2.33	6.79	-4.50	3.87	2.62	6.55
5	-4.79	4.96	2.31	6.81	-4.75	4.20	2.69	6.47

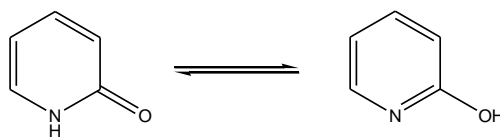
3.2. Tautomérisation

La 2-pyridone représente un cas classique de composé existant sous la forme de deux tautomères la 2-pyridone (PYR) et la 2-hydroxypyridine (HPYR). La tautomérie céto-énol des 2-pyridones a été largement étudiée théoriquement ces dernières années. L'écart entre les énergies des deux tautomères est très faible. Expérimentalement, cette différence a été mesurée par spectroscopie IR comme étant de l'ordre de 0.80 kcal/mol pour l'état solide et de l'ordre de 2.14 kcal/mol pour l'état liquide. [31]

Il existe deux mécanismes de tautomérisation possibles: l'équilibre céto-énol classique (mécanisme A. schéma 1) et l'équilibre céto-énol des dimères formés à partir de PYR et HPYR (mécanisme B. schéma 2). Les deux mécanismes de tautomérisation sont possibles et toutes les formes tautomères possibles (monomères et dimères) peuvent être présentes en solution.

3.2.1 Mécanisme A

L'équilibre tautomérique céto-énol a été largement étudié. La 2-pyridone PYR est favorisée dans les solvants polaires tels que les alcools et l'eau, tandis que la 2-hydroxypyridine HPYR est favorisée dans les solvants non polaires. [32, 33]



Schema 1. *Equilibre céto-énol (mécanisme A)*

L'état de transition de tautomérisation directe présente une barrière énergétique élevée, qui a été calculée à l'aide de méthodes théoriques à 125 ou 210 kJ/mol. La tautomérisation directe n'est pas énergétiquement favorisée. [31]

En effet, les calculs B3LYP/6-311++G(d,p). Tableau 2. montrent qu'en phase gazeuse, la barrière énergétique pour les équilibres tautomères PYR→HPYR des pyridones étudiées (1,2,3,4,5) est de l'ordre de $E_a = 37$ kcal/mol. Les calculs effectués dans un milieu plus polaire (octanol $\epsilon = 9.8629$ et eau $\epsilon = 78$) montrent que cette barrière augmente (Tableau 2.), ce qui favorise la formation du PYR dans les solvants polaires. La même conclusion est obtenue en analysant les valeurs des énergies libres de Gibbs. Dans tous les cas, l'énergie de réaction de cet équilibre tautomère ΔE_r augmente de la phase gazeuse à la phase polaire.

Tableau 2. Énergies d'activation (kcal) et de réaction calculées avec B3LYP/6-311++G(d,p) de l'équilibre tautomère des 2-pyridones étudiées (mécanisme A).

Pyridone	Gas phase		n-octanol		water	
	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r
1	37.96	0.87	42.04	5.70	42.26	5.96
2	37.54	6.65	41.73	6.34	42.23	6.90
3	37.91	4.49	42.86	7.18	43.47	7.82
4	36.13	2.33	39.37	6.25	39.89	7.00
5	36.50	1.65	40.78	6.64	41.43	7.47

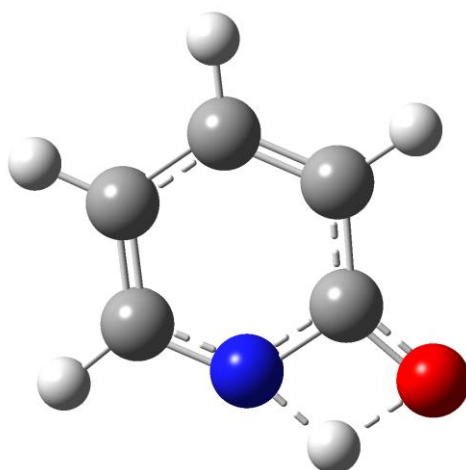


Figure 2. Structure de l'état de transition de l'équilibre céto-énol (mécanisme A) de la pyridone (1) calculée en phase gazeuse au niveau B3LYP/6-311++G(d,p).

3.2.2. Mécanisme B

La 2-pyridone et la 2-hydroxypyridine peuvent former des dimères avec deux liaisons hydrogène (schéma 2). [34] La dimérisation suivie d'un équilibre céto-énol (double transfert de proton) est un mécanisme autocatalytique moins coûteux que le mécanisme direct A.

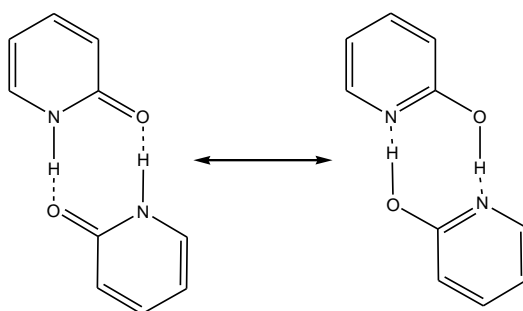


Schéma 2. Dimérisation (mécanisme B)

La forme dimère des 2-pyridones est présente en solution. La polarité du solvant joue un rôle important dans la formation du dimère. Les dimères sont prédominants dans les solvants non polaires et aprotiques. Alors que dans les solvants polaires et protiques, les liaisons hydrogène des dimères peuvent interagir avec celles du solvant. [35-38] Dans les trois milieux choisis. Les énergies d'activation E_a (Tableau 3) de dimérisation suivie d'un équilibre céto-énol sont bien inférieures au mécanisme classique A (7.82-15.88 kcal/mol). Il est à noter que cet équilibre présente les barrières les plus élevées dans la phase aqueuse, et cela peut être dû à l'interaction des liaisons hydrogène du solvant (n-octanol et l'eau) avec les dimères. Par conséquent, pour chaque cas l'énergie de réaction ΔE_r de cet équilibre tautomère augmente de la phase gazeuse à la phase polaire.

Tableau 3. Énergies d'activation et de réaction B3LYP/6-311++G(d,p) (kcal/mol) de l'équilibre tautomère de 2-pyridones sélectionnées (mécanisme B).

Pyridone	Gas phase		n-octanol		water	
	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r
1	10.07	5.28	12.41	8.99	12.86	9.59
2	11.26	6.55	13.72	10.18	14.29	10.88
3	11.84	8.11	14.67	12.11	15.32	12.85
4	14.24	9.36	15.19	11.42	15.88	12.20
5	7.82	6.99	13.37	11.05	7.85	12.33

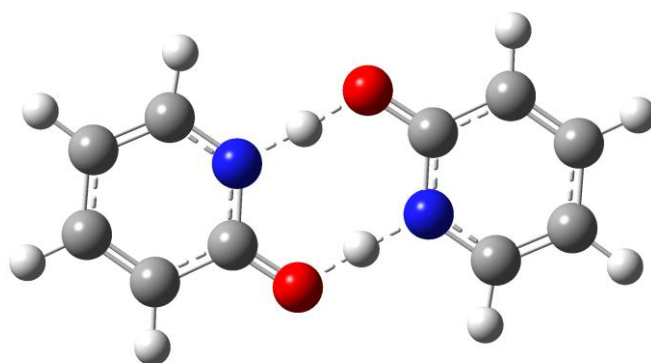


Figure 3. Structure de l'état de transition de l'équilibre céto-énol (mécanisme B) de la pyridone (1) calculée en phase gazeuse au niveau B3LYP/6-311++G(d,p).

3.3. Acidité

Nous avons également calculé l'acidité en phase gazeuse et en phase aqueuse de l'hydroxypyridine à l'aide de la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD. Il a été démontré que HPYR et PYR présentait des acidités en phase gazeuse similaires (347.9 et 346.3 kcal/mol) [39]. La valeur trouvée dans notre travail pour HPYR du composé **1** est 347.22 kcal/mol/ sont bien corrélée avec celles trouvées dans la littérature. [40] Les valeurs de pK_a calculées par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD sont données dans le Tableau 4. Les résultats montrent que les PYR sont des molécules faiblement basiques ($pK_a < 14$) à l'exception des composés **1** et **2**. Les valeurs de pK_a calculées sont proches de celles obtenues expérimentalement. [9, 10]

Tableau 4. Valeurs de pK_a calculées avec M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD.

Pyridone	Phase gazeuse		Phase aqueuse		
	ΔH_{acid} (kcal/mol)	ΔG_{acid} (kcal/mol)	ΔH_{acid} (kcal/mol)	ΔG_{acid} (kcal/mol)	pK_a (calc.)
1	347.22	339.44	538.78	20.32	14.90
2	347.24	340.60	538.73	21.48	15.75
3	330.75	322.64	531.99	13.41	9.83
4	331.17	323.39	534.04	15.54	11.39
5	336.18	328.43	536.21	18.12	13.29

3.4. Affinité protonique (PA) et Basicité (GB)

L'affinité protonique PA et la basicité GB [40] peuvent être utilisées pour différencier les tautomères. Les valeurs de PA (avec $PA = -\Delta H_r^\circ$) et celles de GB (avec $GB = -\Delta G_r^\circ$) dans la phase gazeuse des sites les plus basiques de HPYR et PYR sont reportées dans le tableau 5. La spontanéité des réactions de protonation de chaque site basique est identifiée par la valeur positive de GB. Tandis que la valeur positive de PA révèle l'exothermicité de chaque réaction de protonation, dans les conditions de l'étude. Les résultats montrent que les valeurs les plus élevées d'affinité protonique ainsi que de la basicité en phase gazeuse ont été enregistrées lors de la protonation de l'azote N dans la forme énol-HPYR. Par conséquent, les formes N-protonées dans HPYR sont les plus stables, et l'atome d'azote N est considéré comme un site plus basique que l'atome d'oxygène de la forme PYR.

Tableau 5. Valeurs de PA et de GB calculées avec M06-2X/6-311++G(d,p)

Pyridone	N-protonation (HPYR)		O-protonation (PYR)	
	AP	GB	AP	GB
	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
1	211.60	204.25	173.84	166.60
2	215.46	208.12	176.64	169.22
3	202.81	195.59	168.814	161.41
4	213.09	206.24	173.33	166.22
5	217.96	211.07	188.35	180.65

3.5. Lipophilie log P_{o/w}

Récemment, plusieurs études ont montré l'utilité des méthodes abinitio et de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) pour la prédiction de la lipophilie [41]. Nous avons calculé la lipophile exprimée par les valeurs logP_{o/w} pour les deux tautomères. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau 6.

Tableau 6. Lipophile M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD des tautomères PYR et HPYR.

Pyridone	logP _{exp}	logP _{o/w} (calc)		ClogP _{o/w} [10]	
		PYR	HPYR	PYR	HPYR
1	-0.56	-0.365	-0.213	-0.57	0.93
2	-0.04	-0.330	0.232	-0.07	1.43
3	-0.41	-0.515	-0.061	-0.19	1.13
4	1.74	01.02	01.37	1.46	3.4
5	2.1	01.407	02.02	2.53	4.48

Nous avons comparé entre les valeurs expérimentales de $\log P_{o/w}$ et celles calculées par le logiciel CLOGP (Version 4.81. BioByte Corp., Claremont, CA) [10] et les valeurs calculées par la méthode M06-2X/6-311++G(d, p)/SMD pour les deux tautomères dans le n-octanol et l'eau. Les résultats (tableau 6) montrent que la tautomérie peut agir sur la lipophilie des 2-pyridones. Les valeurs $\log P_{exp}$ sont proches des valeurs théoriques (CLOGP et M06-2X/6-311G(d,p)/SMD) des tautomères PYR. Selon la règle de Lipinski [42], les valeurs $\log P_{o/w}$ des médicaments comprises entre -2 et 5 sont des médicaments administrés par voie orale. Les résultats des coefficients de partage montrent que tous les deux tautomères HPYR et PYR étudiés peuvent être administrés par voie orale, on peut également conclure que les HPYR sont plus lipophiles (plus solubles dans le n-octanol) que les PYR.

3.6. Analyse ADMET

L'analyse de PreADMET (Tableau 7) a identifié que l'absorption intestinale humaine (HIA) est proche de 100 % pour les tautomères HPYR et PYR. ce qui en fait un bon candidat pour les médicaments oraux, et donc il sera bien absorbé par l'intestin. [43, 44] La perméabilité des cellules Caco-2 des deux tautomères est considérée comme moyenne dans tout l'épithélium intestinal (~ 20) [43]. La perméabilité Caco2 est utilisée pour la sélection de médicaments candidats pour la voie orale.

L'analyse du niveau de perméabilité des cellules MDCK montre que le HPYR présente une perméabilité moyenne des cellules MDCK (valeurs < 500). En revanche, le tautomère PYR a une faible perméabilité (< 25). A l'exception du PYR du composé **18**, il présente une perméabilité moyenne.

Le tableau 7 montre un taux élevé de pénétration dans la barrière hémato-encéphalique (BBB) pour les formes tautomères des composés étudiés et par conséquent une activité

positive dans le système nerveux central (SNC) [43]. En revanche, le PYR du composé **18** a une activité négative dans le SNC (valeur < 0.40).

Dans PreADMET, il est possible de prédire le pourcentage du médicament lié aux protéines plasmatiques à partir de données humaines in vitro. Généralement, seul le médicament non lié est disponible pour la diffusion ou le transport à travers les membranes cellulaires, ainsi que pour l'interaction avec une cible pharmacologique. Le degré de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques (PPB) influence non seulement son action mais également son élimination et son efficacité. Les résultats montrent que les pyridones sélectionnées dans ce travail, à l'exception du tautomère HPYR **18**, sont considérées comme des substances chimiques faiblement liées aux protéines plasmatiques (pourcentage inférieur à 90 %).

Afin d'analyser le degré de toxicité et de cancérogénèse des pyridones. PreADMET permet de vérifier le test d'inhibition hERG et le test d'Ames. Le tableau montre que toutes les formes présentent un risque faible à moyen d'inhibition de hERG et que l'utilisation de ces composés doit donc être prudente en cas de maladie cardiaque. Le test d'Ames permet de tester le potentiel mutagène de molécules contre les souches de *Salmonella typhimurium* [45, 46]. Les pyridones étudiées dans ce travail présentent une activité mutagène et ne seront pas nécessairement cancérogènes.

L'étude in silico du métabolisme a indiqué que tous les tautomères pouvaient inhiber les isoformes du cytochrome P450. tels que CYP2C19. CYP2C9. Aucun tautomère n'a pu inhiber le CYP2D6, seuls les tautomères oxo des composés **1** et **5** ont montré une inhibition du CYP2D6. Contrairement aux tautomères oxo. tout les tautomère hydroxy n'ont pas pu inhiber CYP3A4.

Tableau 7. *Les propriétés ADMET des tautomères des 2-pyridones.*

	oxo	1	2	3	4	5
	hydroxy					
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	20.67	20.96	20.48	20.15	21.90
		20.5388	20.6973	20.4192	17.9135	21.86
	HIA (%)	95.42	95.69	89.84	92.72	95.96
		94.56	94.71	89.93	95.13	95.30
	MDCK	6.33	7.134	9.42	2.38	44.13
71.74		51.67	65.64	46.69	13.48	
Biodisponibilité	pure_water_solubility _(mg/L)	9559.68	9285.90	8821.64	16411.90	16.83
		9484.47	4967.11	1691.65	16.452	01.52
	Buffer_solubility (mg/L)	27888.40	14726	85068.60	5211.47	02.70
		409.27	400.69	391.38	25.65	13.74
Distribution	PPB (%)	71.79	80.13	34.19	10.98	87.50
		77.940811	87.339529	41.355023	87.906563	91.486244
	BBB(C. brain/C.blood)	0.51	0.57	0.41	0.40	0.04
		0.55	0.62	0.61	0.82	0.62
Toxicité	Ames_test	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen
		mutagen	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen
	Carcino_mouse	positive	positive	negative	positive	positive
		negative	negative	negative	positive	negative
	Carcino_rat	negative	negative	negative	positive	positive
		negative	negative	negative	negative	negative
	Daphnia_at (mg/L)	4.60	2.61	1.97	3.20	0.13
		1.28	0.91	0.65	0.15	0.05
	hERG_inhibition	medium_risk	medium_risk	medium_risk	medium_risk	medium_risk
		low_risk	low_risk	low_risk	medium_risk	medium_risk
	TA100_10RLI	positive	positive	positive	positive	positive
		positive	positive	positive	positive	positive
	TA100_NA	positive	positive	positive	positive	positive
		positive	positive	positive	positive	positive
	TA1535_10RLI	positive	positive	positive	positive	negative
		positive	positive	positive	positive	negative
	TA1535_NA	positive	positive	positive	positive	negative
positive		positive	positive	positive	negative	

Tableau 7 (suite).

Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	CYP_2C9_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	CYP_2D6_inhibition	Oui	Non	Non	Non	Oui
		Non	Non	Non	Non	Non
	CYP_3A4_inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Pgp_inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
		Non	Non	Non	Non	Oui

4. Conclusion

En résumé, nous avons caractérisé les propriétés pharmaceutiques et physicochimiques des dérivés de la 2-pyridone. Nous constatons que la 2-pyridone existe sous deux formes tautomères (PYR/HPYR) et qu'elles sont proches en énergie. Les indices de réactivité calculés montrent que les tautomères PYR se caractérisent par une forte réactivité contre des cibles biologiques. Les tautomères PYR et HPYR ont une faible mollesse et flexibilité pour acquérir des électrons. ce qui indique que les 2-pyridones sont des molécules moins polarisables. Les valeurs de l'indice d'électrophilie (ω) du tautomère PYR sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues HPYR.

Dans ce travail, nous avons étudié deux mécanismes de tautomérisation des pyridones. Les calculs effectués montrent que la barrière énergétique d'équilibre céto-énol augmente dans un milieu plus polaire. ce qui favorise la formation de la forme PYR. Le deuxième mécanisme de tautomérisation se produit par la dimérisation des formes PYR et HPYR. Dans les trois milieux choisis, les énergies d'activation E_a sont bien inférieures à celles de la

tautomérisation classique (7.82-15.87 kcal/mol). La tautomérisation via dimérisation est considérée comme moins coûteuse que la méthode classique.

Les acidités calculées en phase gazeuse des formes HPYR et PYR sont similaires (347.9 et 346.3 kcal/mol). Les valeurs de pK_a calculées par la méthode M06-2X/6-311++G (d,p)/SMD montrent que les PYR sont des molécules faiblement basiques. Une comparaison des PA calculés en phase gazeuse indique que les valeurs les plus élevées d'affinité protonique ainsi que de la basicité ont été enregistrées lors de la protonation de l'azote N de la forme HPYR. Par conséquent, l'atome d'azote est le site le plus basique que l'atome d'oxygène de la forme PYR. La comparaison entre les valeurs expérimentales de $\log P_{o/w}$ et celles calculées par le logiciel CLOGP et par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD montre que la tautomérie peut influencer la lipophilie des 2-pyridones. D'après les règles de Lipinski, tous les tautomères HPYR et PYR étudiés peuvent être administrés par voie orale, et on peut également conclure que les HPYR sont plus lipophiles (plus solubles dans le n-octanol) que les PYR.

Références bibliographiques:

1. Ciura. K., Fedorowicz. J., Andric. F., Žuvela. et al., Lipophilicity Determination of Antifungal Isoxazolo[3.4-*b*]pyridin-3(1*H*)-ones and Their N1-Substituted Derivatives with Chromatographic and Computational Methods. *Molecules*. 2019. vol. 24. 4311.
2. Pruijn. F.B., Sturman. J.R., Liyanage. H.D., Hicks. K.O., Hay. M.P., Wilson. W.R., Extravascular transport of drugs in tumor tissue: effect of lipophilicity on diffusion of tirapazamine analogues in multicellular layer cultures. *J. Med. Chem.*, 2005. vol. 48. pp. 1079–1087.
3. Di. L., Kerns. E.H., Profiling drug-like properties in discovery research. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003. vol. 7. pp. 402–408.
4. Lobo. S. Is there enough focus on lipophilicity in drug discovery? *Expert Opin. Drug Discov.*, 2020. vol. 15. pp. 261–263 .
5. Rekker. R.F., Mannhold. R., *Calculation of Drug Lipophilicity*. VCH. Weinheim 1992.
6. Pyka. A., Babuaka M., and Zachariasz. M., A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*. 2006. vol. 63. no. 3. pp. 159–167.
7. Guo. Y., Shen. H., pK_a, Solubility, and Lipophilicity. In: Yan. Z., Caldwell. G.W. (eds) *Optimization in Drug Discovery. Methods in Pharmacology and Toxicology*. Humana Press. 2004.
8. Alousi. A.A., Stankus. G.P., Stuart. J.C., Walton. L.H., Characterization of the cardiotoxic effects of milrinone, a new and potent cardiac bipyridine, on isolated tissues from several animal species.. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 1983. vol. 5. no 5. pp .804–811.
9. Altomare .C., Cellamare. S., Summo. L., Fossa . P., Mosti. L. and Carotti. A., *Bioorg. Med. Chem.*, 2000. vol. 8. pp. 909–916.
10. Candia M., Fossa. P., Cellamare. S., Mosti. L., Carotti. A., Altomare. C. . Insights into structure–activity relationships from lipophilicity profiles of pyridin-2 (1*H*)-one analogs of the cardiotoxic agent milrinone. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2005. vol. 26. pp. 78–86.

11. Sonnenberg. J. L.. Wong. K. F.. Voth. G. A.; Schlegel. B.. Distributed Gaussian valence bond surface derived from ab initio calculations. *J. Chem. Theory Comput.*. 2009. vol. 5. pp. 949–961.
12. Leo. A.. *In Lipophilicity in Drug Action and Toxicology*. Pliska. V.. Testa. B.. van de Waterbeemd. H.. Eds. VCH: Weinheim. Chap. 9. pp. 157–161.1996.
13. Nisha. C.M.. Kumar. A.A.. Vimal. A.. Bai. B.M.. Pal. D.. Kumar. A.A.. Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor.. *J. Mol. Graph. Model.*. 2016. 65. pp. 100–107.
14. Frisch. M.J.. Trucks. G.W.. Schlegel. H.B. et al.. Gaussian 09. Revision E.01. Gaussian. Inc.. Wallingford. CT. 2013.
15. Dennington. R.. Keith. T.; Millam. J. GaussView version 5. Semichem Inc.. Wallingford. CT.. 2000–2008.
16. Lee. C.. Yang. W. and Parr. R.G.. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B: Condens. Matter. Phys.*. 1988. vol. 37. pp. 785–789.
17. Becke. A.D.. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*. 1993. vol. 98. pp. 5648–5652.
18. Zhao. Y.. Truhlar. D.G.. 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.*. 2008. vol.120. pp. 215–241.
19. Zhao. Y.. Truhlar. D.G.. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.*. 2008. vol. 41. pp. 157–167.
20. Wheeler. S.E.. Moran. A.. Pieniazek. S. N.. Houk. K.N.. Accurate Reaction Enthalpies and Sources of Error in DFT Thermochemistry for Aldol, Mannich, and α -Aminoxylation Reactions. *J. Phys. Chem. A*. 2009. vol. 113. pp. 10376–10384.
21. Marenich. A.V.. Cramer. C.J.. Truhlar. D.G.. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B*. 2009. vol. 113. pp.6378–6396.

22. Geerlings. P., De Proft. F. and Langenaeker. W.. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.*, 2003.vol. 103. pp. 1793–1873.
23. Ess. D.H., Jones. G.O. and Houk. K.N.. Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis . *Adv. Synth. Catal.*, vol. 2006. vol. 348. pp. 2337–2361.
24. Parr. R.G., v. Szentpály. L. and Liu. S.. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999. vol. 121. pp. 1922–1924.
25. Domingo. L.R., Chamorro. E. and Pérez. P.. Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, 2008. vol. 73. pp. 4615–4624.
26. Domingo. L.R., and Pérez. P.. he Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. Organic and Biomolecular Chemistry. *Org. Biomol. Chem.*, 2011. vol. 9. pp. 7168–7175.
27. Liptak. M.D., Grass. K.C., Seybold. P.G., Feldgus. S., Shields. G.C., Absolute pK_a Determinations for Substituted Phenols. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002. vol. 124. pp. 6421–6427.
28. Ali. B., Khalid. M., Asim. S., Khan. U.M., Iqbal. Z., et al.. Key electronic, linear and nonlinear optical properties of designed disubstituted quinoline with carbazole compounds. *Molecules*, 2021. vol. 26. 2760.
29. Thorsteinsson. T., Loftsson. T., Masson. M. Soft antibacterial agents. *Curr. Med. Chem.*, 2003. vol. 10. pp. 1129–1136.
30. Alghamdi. S.K., Abbas. F., Hussein. R., Alhamzani. A.G., El-Shamy. N. Spectroscopic characterization (IR, UV-Vis), and HOMOLUMO, MEP, NLO, NBO analysis and the antifungal activity for 4-bromo-N-(2-nitrophenyl) benzamide; using DFT modeling and In silico molecular docking.. *J. Mol. Struct.*, 2023. vol. 1271. pp. 134001.
31. Abdulla. H.I., El-Bermani M.F.. Infrared studies of tautomerism in 2-hydroxypyridine 2-thiopyridine and 2-aminopyridine. *Spectrochim. Acta-A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2001. vol. 57. no 13 . pp. 2659–671.

32. Aue. D.H., Betowski L.D., Davidson W.R., Bower M.T., Beak P., Gas-Phase Basicities of Amides and Imidates - Estimation of Protomeric Equilibrium-Constantes by the Basicity methode in the Gas-Phase. *J. Am. Chem Soc.*, 1979, 101, no 6, pp. 1361–1368.
33. Frank. J., Alan R. Katritzky., Tautomeric pyridines. XV. Pyridone-hydroxypyridine equilibria in solvents of different polarity. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, 1976, vol. 12, . pp. 1428–1431.
34. Hammes. G.G., Lillford P.J., A Kinetic and Equilibrium Study of Hydrogen Bond Dimerization of 2-Pyridone in Hydrogen Bonding Solvent. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, vol. 92, no 26, pp. 7578–7585.
35. Rybakov. V.R., Bush A.A., Babaev E.B., Aslanov L.A., 3-Cyano-4,6-dimethyl-2-pyridone (Guareschi Pyridone). *Acta Crystallogr.*, 2004, vol. 6, no 2, pp. 160–161.
36. Fischer. C.B., Steininger H., Stephenson D.S., Zipse H., Catalysis of Aminolysis of 4-Nitrophenyl Acetate by 2-Pyridone. *J. Phys. Org. Chem.*, 2005, vol. 18, no9, pp. 901–907.
37. Shima. S., Lyon. E.J., Sordel-Klippert. M., Kauss. M., Kahnt. J., Thauer. R.K., Steinbach. K., Xie. X., Verdier. L. and Griesinger. C., Structure elucidation: The cofactor of the iron-sulfur cluster free hydrogenase Hmd: structure of the light-inactivation product. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, vol. 43, pp. 2547–2551.
38. Sims. Gerald K., Lee E.S., Degradation of Pyridine Derivatives in Soil. *J. Environ. Qual.*, 1985, vol. 14, no 4, pp. 580–584.
39. Michelson .A.Z., Petronico. A., and Lee. J., K., 2-Pyridone and Derivatives: Gas-Phase Acidity, Proton Affinity, Tautomer Preference, and Leaving Group Ability. *J. Org. Chem.*, 2012, vol. 77, pp. 1623–1631.
40. Thomas. A.S., Nahossé. Z., Kafoumba. B., Determination, par des méthodes ab initio et DFT, des sites et énergies de protonation d'une série de molécules d'imidazopyridinyl-chalcones substituées. *Eur. Sci. J.*, 2015, vol. 11, no. 33, pp. 148-158.
41. Yossa Kamsi. R.A., Ejuh. G.W., Tadjouteu Assatse. Y., Njeumen. C.A., Tchoffo. F., Ndjaka. J.M.B., 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. *Chin. J. Phys.*, 2019, vol. 60, pp. 1–11.

42. Lipinski. C.A.. Lombardo. F.. Dominy. B.W.. Freeney. P.J.. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 1997. vol. 23. pp. 3–25.
43. Saurav. K.. Zhang. W.. Saha. S.. Zhang. H.. Li. S.. Zhang. Q.. Wu. Z.. Zhang. G.. Zhu. Y.. Verma. G.. In silico molecular docking, preclinical evaluation of spiroindimicins A-D. lynamycin A and D isolated from deep marine sea derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *Interdiscip. Sci.*, 2014. vol. 6. pp. 187–196.
44. Zhao. Y.H.. Le. J.. Abraham. M.H.. Hersey. A.. Eddershaw. P.J.. Luscombe. C.N.. Butina. D.. Beck. G.. Sherborne. B.. Cooper. I.. Platts. J.A.. Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors. *J. Pharm.. Sci.*, 2001. vol. 90. pp. 749–784.
45. Ames. B.N.. Gurney. E.G.. Miller. J.A.. Bartsch. H.. Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-Acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1972. vol. 69. pp. 3128–3132.
46. Prival. M.J.. Zeiger. E.. Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100. *Mutat. Res.*, 1998. vol. 412. pp. 251–260.

Application 2

**Etude de l'effet des replacements bioisostériques
sur la lipophilie et les propriétés ADMET de
quelques composés d'intérêt pharmaceutique**

Application 2: Etude de l'effet des remplacements bioisostériques sur la lipophilie et les propriétés ADMET de quelques composés d'intérêt pharmaceutique.

Résumé :

Le remplacement bioisostérique est une méthode en chimie médicinale qui consiste à remplacer une partie d'une molécule par un autre groupement ayant des propriétés similaires, afin d'améliorer l'activité biologique et pharmacologique d'un médicament. Nous nous sommes intéressés à l'étude théorique des effets du remplacement du groupement OH (ou OCH₃) par l'atome de fluor sur le calcul des indices globaux de réactivité et la lipophilie. Une augmentation de la lipophilie a été confirmée par le calcul des coefficients de partage log P_{o/w}. Le remplacement de l'atome d'oxygène par l'atome de soufre et l'addition des substituants donneurs d'électron dans le cas des 1,2-dithiole-3-ones influent sur la réactivité et sur la lipophilie. Les méthodes de calcul utilisées sont B3LYP/6-311++G(d,p) et M06-2X/6-311++G(d,p) combinées au modèle de solvation SMD. La prédiction des propriétés pharmacologiques et toxiques (ADMET) affectant l'activité biologique a été effectuée à l'aide du serveur PreADMET ([//preadmet.bmdrc.org/](http://preadmet.bmdrc.org/))

1. Introduction

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent influencer les propriétés physico-chimiques des molécules, notamment les remplacements bioisostériques et les effets des substituants. [1] Les remplacements bioisostériques connus en chimie médicinale sont définis comme le remplacement des atomes ou groupes fonctionnels simples par des alternatives afin d'établir l'effet de ces substitutions sur l'activité et les propriétés des médicaments. L'exemple le plus célèbre est celui du remplacement de la fonctionnalité oxygénée (OH, RO) par un atome de fluor (Schéma 1). [2, 3] L'atome de fluor est l'un des éléments les plus importants dans la

conception de médicaments en raison de sa petite taille et sa forte électronégativité, qui peut être utilisé pour moduler des paramètres tels que la liaison d'un médicament à sa cible, l'acidité et l'état de charge d'un médicament dans des conditions physiologiques. [4] Cependant, la présence de l'atome de fluor ou de groupements fluorés, par exemple trifluorométhyle CF_3 , peut entraîner une modification des propriétés physico-chimiques et structurales d'une molécule, en particulier l'acidité, la lipophilie, la distribution électronique et les liaisons hydrogène [3]. Les remplacements bioisostériques sont utilisées pour augmenter l'interaction du médicament avec la protéine cible et pour améliorer sa biodisponibilité et le passage des membranes. [4]

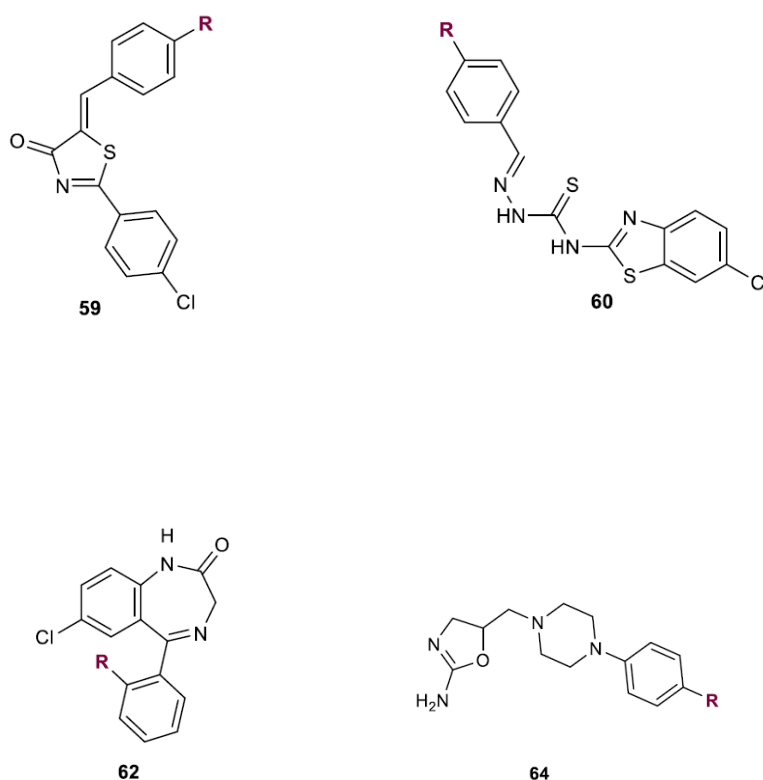


Schéma 1. Molécules drug-like ($R=OH, RO, F$) sélectionnées dans cette étude.

Un autre exemple est celui du remplacement de l'atome d'oxygène par un atome de soufre. C'est le cas des 1,2-dithiole-3-thiones ($X=S$) et des 1,2-dithiole-3-ones ($X=O$), qui sont des composés d'intérêt pharmaceutique (Schéma 2). [5] Les hétérocycles soufrés sont des produits très connus en chimie organique, ont trouvé leurs applications importantes dans le domaine de la chimie pharmaceutique et notamment pour la prévention de la cancérogenèse en raison de leurs propriétés chimio-protectrices contre certains cancers [6-10]. Ces composés ont une faible solubilité dans l'eau (généralement $<10^{-4}$ mol/l) et aucune donnée concernant leur lipophilie n'existait dans la littérature avant les études de Bona et al. [8] et Z. Rahmani et al. [9, 10]

Dans cette partie de la thèse, nous avons choisi deux séries de molécules, des molécules drug-like et les dérivés des 1,2-dithiole trouvées dans la littérature, pour étudier par théorie l'effet des changements bioisostériques sur les propriétés physico-chimiques. Dans les dérivés 1,2-dithiole-3-thiones ($X=S$) et les 1,2-dithiole-3-ones ($X=O$), nous avons également étudié l'effet de quelques substituants R_4 et R_5 . Nous avons utilisé les méthodes de calcul B3LYP/6-311++G(d,p) et M06-2X/6-311++G(d,p) combinées au modèle de solvation SMD. La prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET) affectant la biodisponibilité et l'activité biologique a été réalisée au moyen du serveur PreADMET ([//preadmet.bmdrc.org/](http://preadmet.bmdrc.org/)). [11]

Composé	R ₅	R ₄
1	H	H
2	H	CH ₃
3	H	C ₂ H ₅
4	H	C ₃ H ₇
5	CH ₃	H
6	C ₂ H ₅	H
7	C ₃ H ₇	H
8	CH ₃	CH ₃
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
10	CH ₃	C ₃ H ₇
11	H	C ₆ H ₅
12	CH ₃	C ₆ H ₅
13	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
14	H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄
15	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H

Shéma 2.1, 2-Dithiole-3-thiones ($X=S$) et 1,2-Dithiole-3-ones ($X=O$) étudiés dans ce travail.

2. Méthodologie des calculs

Tous les calculs de chimie quantique ont été effectués à l'aide du package Gaussian 09 [12], et les résultats obtenus ont été visualisés avec l'interface graphique Gauss View 06 [13]. Les géométries moléculaires ont été optimisées à l'aide de la fonctionnelle DFT hybride B3LYP [14, 15] et du M06-2X [16-18] (fonctionnelle de méta-échange-corrélation) avec l'ensemble de base polarisé et diffus 6-311++G (d,p). Les calculs de fréquence ont été effectués sur toutes les géométries afin de vérifier l'absence de modes vibrationnels imaginaires. L'énergie libre de solvation de nos molécules dans l'eau et le n-octanol a été

calculée à l'aide du modèle de solvation continue basé sur la densité de charge mécanique quantique SMD. [19] Le modèle SMD a été choisi car il est applicable à tout soluté chargé ou non chargé dans n'importe quel solvant ou milieu liquide. Ensuite, le coefficient de partage octanol-eau ($\log P_{o/w}$) a été calculé au moyen de deux approches théoriques et comparé aux valeurs expérimentales. Les paramètres ADMET ont été déterminés à l'aide de la plateforme web PreADMET.

3. Résultats et discussions

3.1. Le remplacement d'un groupement hydroxy (ou méthoxy) par l'atome de Fluor

3.1.1. Indices globaux de réactivité

Dans le but de prédire la réactivité chimique de nos structures, les indices globaux de réactivité [20-24] ont été calculés au niveau B3LYP combinés avec la base 6-311++G(d,p) définie en phase gazeuse, les résultats de ces paramètres sont donnés dans le tableau 1.

Pour comparer la réactivité chimique des molécules de type médicament, nous avons calculé le gap énergétique HOMO-LUMO des composés 1-4. Les valeurs ΔE des composés fluoro-substitués vont de -3,41 eV à -4,750 eV et les hydroxy-substitués vont de -3,26 eV à -4.60 eV. Ce résultat montre que ces composés présentent une réactivité chimique comparable contre des cibles biologiques avec une légère préférence aux composés hydroxy-substitués.

Afin d'étudier la réactivité de nos composés, le potentiel chimique (μ) est calculé en phase gazeuse. Les molécules hydroxy-substituées présentent un potentiel chimique supérieur à celui des molécules fluorées. Ceci peut être traduit par la faisabilité des systèmes hydroxy-substitués d'échanger la densité électronique avec l'environnement. L'examen des valeurs de l'indice d'électrophilie globale (ω) indique que les composés fluoro-substitués (0,96-3,45 eV) sont considérés comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues hydroxy-substitués (0,81-3,23 eV).

Tableau 1: Énergie (HOMO) , Énergie (LUMO), Potentiels chimiques électroniques μ , dureté η , indices d'électrophilie ω , indices de nucléophilie N

B3LYP/6-311++G(d,p)							
Comp.	Substituant	E(HOMO)(ev)	E(LUMO)(ev)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
59	F	-6.5552	-3.147584	-4.85	3.41	3.45	5.97
	OH	-6.221456	-2.964256	-4.59	3.26	3.24	6.15
60	F	-6.184736	-2.320976	-4.25	3.86	2.34	6.80
	OH	-6.072128	-2.168384	-4.13	3.90	2.17	6.95
62	F	-6.825024	-2.116704	-4.47	4.71	2.12	7.00
	OCH ₃	-6.416208	-1.894208	-4.15	4.52	1.91	7.22
64	F	-5.401104	-0.65552	-3.03	4.75	0.97	8.46
	OCH ₃	-5.02656	-0.430848	-2.73	4.60	0.81	8.69

3.1.2. Coefficient de partage

Dans cette partie, nous avons effectué le calcul du $\log P_{o/w}$ en s'appuyant sur deux méthodes de calcul DFT. Nous tenterons de clarifier les changements de lipophile associés au remplacement bioisostérique. Les molécules étudiées possédant une activité pharmacologique différente en remplaçant le groupement hydroxyle et méthoxy par un atome de fluor.

Tableau 2. Coefficient de partage expérimental et calculé ($\log P_{o/w}$) utilisant les fonctionnalités B3LYP et M06-2X combinées avec l'ensemble de base 6-311++G(d,p)

Comp.	Substituant	$\log P_{o/w}$ (calc.)		$\log P_{o/w}$ (exp.)	$\Delta \log P_{o/w}$
		B3LYP/6-311++G(d,p)	M06-2X/6-311++G(d,p)		
59	F	3.91	3.33	4.40	1.09 (1.25)
	O	2.82	2.08	4.07	
60	F	3.97	4.36	5.22	1.08 (1.93)
	O	2.89	2.43	4.78	
62	F	1.12	1.48	2.70	0.28 (1.01)
	O	0.84	0.47	2.63	
64	F	1.36	1.60	1.00	0.49 (1.05)
	O	0.87	0.55	0.68	

Les coefficients de partage théoriques ont été calculés en utilisant les fonctionnelles B3LYP et M06-2X combinées avec un ensemble de base 6-311++G(d,p). Les valeurs théoriques et expérimentales des coefficients de partage n-octanol/eau pour tous les composés étudiés ont été présentées dans le tableau 2. Les valeurs de $\log P_{o/w}$ calculées par les deux méthodes sont corrélées entre elles. Le remplacement bioisostérique de la fonctionnalité oxygénée par le fluor provoque un accroissement de la lipophile et une différence $\Delta \log P_{o/w} = \log P_{o/w}(\text{OH}/\text{CH}_3\text{O}) - \log P_{o/w}(\text{F})$ supérieure à une unité dans le cas de la méthode M06-2X. Les résultats trouvés sont en bon accord avec les valeurs expérimentales trouvées dans la littérature.

3.1.3. Propriétés ADMET

Le tableau 6 résume les propriétés ADMET calculées par la plateforme PreADMET. Les résultats indiquent que l'absorption intestinale humaine (HIA) est proche de 100 % pour les substituants fluor et oxygène, ce qui en fait un bon candidat pour les médicaments à voie orale, et donc il sera bien absorbé par l'intestin. [25, 26]. La perméabilité des cellules Caco-2 de nos molécules est comprise entre 40 et 55, ce qui nous donne une perméabilité moyenne. L'analyse du niveau de perméabilité des cellules MDCK montre que les molécules **59**, **60** (F, O) et **64** (fluor) présentent une faible perméabilité (<25). A l'inverse, les composés **62** et **64** présentent une perméabilité moyenne (25 < perméabilité <500).

Le tableau 6 montre un taux élevé de pénétration dans la barrière hémato-encéphalique (BBB) pour les composés **59** (F), **60** (F, O) et **62** (F, O) et par conséquent ils ont une activité positive dans le système nerveux central (SNC) [25]. En revanche, le composé **64** (F, O) a une activité négative dans le SNC (valeur < 0,40). Les résultats de pourcentage du médicament lié aux protéines plasmatiques (PPB) montrent que les composés sélectionnés dans ce travail, à

l'exception du composé **64** (F, O), sont considérés comme des substances chimiques liées aux protéines plasmatiques.

Les valeurs de la solubilité indiquent que les molécules **59** et **60** sont beaucoup moins solubles dans l'eau que les molécules **62** et **64** et ce ci confirme bien les valeurs des coefficients de partage calculées ou trouvées dans la littérature.

L'analyse preADMET montre que tous les composés (F, O) présentent une activité mutagène positive pour TA100_10RLI et négative pour les souches TA100_NA et TA1535_NA.

Tableau 3. Prédiction des propriétés ADMET des molécules drug-like fluoro-substitués

		59	60	62	64
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	55.74 (41.03)	50.97 (26.39)	17.47 (18.84)	42.18 (49.87)
	HIA (%)	97.38 (96.41)	95.99 (94.28)	95.89 (95.73)	96.18 (96.50)
	MDCK	0.31 (0.49)	0.26 (0.19)	112.88 (98.65)	24.82 (48.08)
Biodisponibilité	pure_water_solubility_ (mg/L)	0.055 (0.33)	0.012 (0.072)	51.40 (73.40)	3094.13 4424.08
	Buffer_solubility (mg/L)	1427.2 (902.04)	0.30 (0.14)	28269 (14189.5)	866.76 (435.83)
Distribution	PPB(%)	98.16 (97.54)	87.93 (86.76)	84.84 (97.27)	33.15 (18.34)
	BBB (C. brain/C.blood)	0.42 (0.32)	0.68 (0.84)	0.78 (0.61)	0.03 (0.03)
Toxicité	Ames_test	mutagen (mutagen)	Mutagen (mutagen)	Mutagen (mutagen)	Mutagen (mutagen)

Tableau 3. (Suite)

Toxicité	Carcino_mouse	positive (positive)	Positive (Négative)	positive (positive)	Négative (Négative)
	Carcino_rat	Positive (Négative)	Positive (Négative)	positive (Négative)	Positive Positive
	Daphnia_at (mg/L)	0.018 (0.025)	0.0026 (0.003)	0.172 (0.077)	0.426 (0.484)
	hERG_inhibition	medium risk (medium risk)	medium risk (medium risk)	medium risk (medium risk)	medium risk (medium risk)
	TA100_10RLI	Positive (Positive)	Positive (Positive)	Positive (Positive)	Positive (Positive)
	TA100_NA	Négative (Négative)	Négative (Négative)	Négative (Négative)	Négative (Négative)
	TA1535_10RLI	Positive (Positive)	Négative (Négative)	Positive (Négative)	Positive (Positive)
	TA1535_NA	Négative (Négative)	Negative (Négative)	Négative (Négative)	Négative (Négative)
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Oui (Oui)	Non (Non)	Non (Non)	Non (Non)
	CYP_2C9_inhibition	Oui (Oui)	Non (Non)	Non (Non)	Non (Non)
	CYP_2D6_inhibition	Non (Non)	Non (Non)	Non (Non)	Non (Oui)
	CYP_3A4_inhibition	Oui (Oui)	Non (Oui)	Non (Non)	Non (Non)

3.2. Le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome de soufre

3.2.1. Indices globaux de réactivité

Les indices globaux de réactivité calculés au niveau B3LYP/6-311++G(d,p) en phase gazeuse sont donnés dans le tableau 4.

Dans le but de comparer la réactivité chimique des molécules 1,2-Dithiole-3-thiones et 1,2-Dithiole-3-ones, nous avons calculé le gap énergétique HOMO-LUMO des composés sélectionnés 1-15. Les écarts énergétiques ΔE montrent que des 1,2-Dithiole-3-thiones présentent une réactivité chimique meilleure vis-à-vis des cibles biologiques [27] car les valeurs de ΔE sont plus faibles que celles des 1,2-Dithiole-3-ones.

L'examen des valeurs de l'indice d'électrophilie globale (ω) indique que les composés 1,2-Dithiole-3-thiones sont de bon électrophiles avec des valeurs (ω) supérieures à celles de leurs analogues 1,2-Dithiole-3-ones et par conséquent ces derniers sont considérés comme de bon nucléophiles (valeurs de N plus importantes). Il est à noter que la mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupements alkyles donneurs d'électrons diminue sensiblement l'électrophilie et augmente la nucléophilie de ces composés. Par contre, la mono-substitution par le groupement phényle C_6H_5 (**11a-b**) et $p-CH_3OC_6H_4$ (composés **14**, **15**) n'a pratiquement aucun effet sur ces indices globaux.

Tableau 4: Énergie (HOMO) , Énergie (LUMO), Potentiels chimiques électroniques μ , dureté η , indices d'électrophilie ω , indices de nucléophilie N des dérivés 1,2-Dithiole-3-thiones.

R_5	R_4			ΔE HOMO-LUMO (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
H	H	X=O	1a	-4.68	-4.51	4.68	2.17	6.95
		X=S	1b	-3.64	-4.57	3.64	2.87	6.37
H	CH ₃	X=O	2a	-4.65	-4.33	4.65	2.01	7.11
		X=S	2b	-3.66	-4.46	3.66	2.72	6.48
H	C ₂ H ₅	X=O	3a	-4.64	-4.32	4.64	2.01	7.12
		X=S	3b	-3.62	-4.45	3.62	2.73	6.48
H	C ₃ H ₇	X=O	4a	-4.60	-4.31	4.60	2.02	7.10
		X=S	4b	-3.59	-4.43	3.60	2.73	6.48
CH ₃	H	X=O	5a	-4.71	-4.34	4.71	2.00	7.13
		X=S	5b	-3.69	-4.42	3.69	2.65	6.54
C ₂ H ₅	H	X=O	6a	-4.67	-4.32	4.67	1.99	7.14
		X=S	6b	-3.67	-4.39	3.67	2.62	6.56
C ₃ H ₇	H	X=O	7a	-4.68	-4.29	4.68	1.97	7.16
		X=S	7b	-3.68	-4.37	3.68	2.59	6.59
CH ₃	CH ₃	X=O	8a	-4.69	-4.16	4.69	1.84	7.30
		X=S	8b	-3.71	-4.29	3.71	2.48	6.68
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	X=O	9a	-4.66	-4.14	4.66	1.84	7.31
		X=S	9b	-3.64	-4.28	3.64	2.51	6.66
CH ₃	C ₃ H ₇	X=O	10a	-4.70	-4.13	4.70	1.82	7.34
		X=S	10b	-3.66	-4.27	3.66	2.49	6.68
H	C ₆ H ₅	X=O	11a	-4.33	-4.34	4.33	2.17	6.94
		X=S	11b	-3.54	-4.45	3.54	2.79	6.44

Tableau 4. (Suite)

CH ₃	C ₆ H ₅	X=O	12a	-4.69	-4.22	4.69	1.90	7.24
		X=S	12b	-3.66	-4.32	3.66	2.55	6.63
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	X=O	13a	-4.60	-4.18	4.60	1.90	7.23
		X=S	13b	-3.64	-4.28	3.64	2.52	6.66
H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	X=O	14a	-4.25	-4.24	4.25	2.11	7.01
		X=S	14b	-3.53	-4.39	3.53	2.73	6.49
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	X=O	15a	-4.35	-4.37	4.345	2.20	6.92
		X=S	15b	-3.44	-4.36	3.44	2.76	6.48

3.2.2. Coefficient de partage

Nous nous sommes intéressés dans cette partie aux changements de la lipophilie associés au remplacement de l'atome d'oxygène par l'atome de soufre et aux effets des substituants. Le calcul du $\log P_{o/w}$ a été réalisé en utilisant les méthodes de la chimie quantique B3LYP/6-311++G(d,p) et M06-2X/6-311++G(d,p). Les résultats trouvés sont en très bon accord avec les valeurs expérimentales de $\log P_{o/w}$ des composés sélectionnés [8].

L'examen des résultats indique que les composés 1,2-Dithiole-3-thiones sont plus lipophiles avec des valeurs de coefficients de partage supérieures à celles de leurs analogues 1,2-Dithiole-3-ones. La mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupements alkyles donneurs d'électrons renforcera la lipophilie et augmentera la solubilité dans la phase organique (c'est le cas des composés 8,9,10). Il a été remarqué que l'effet de la mono-substitution sur $\log P_{o/w}$ en position 4 est légèrement plus important que celui de la position 5. Contrairement aux résultats des indices globaux, la mono-substitution par le groupement phényle C₆H₅ (11) et p-CH₃OC₆H₄ (15) a considérablement augmenté la lipophilie.

Tableau 5. Coefficient de partage expérimental et calculé ($\log P$) utilisant les fonctionnelles B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD et M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD combinées avec l'ensemble de base 6-311++G(d,p).

R5	R4			$\log P_{\text{calc}}$		$\log P_{\text{exp}}[8]$
				B3LYP/6-311++G(d,p)-SMD	M06-2X/6-311++G(d,p)-SMD	
H	H	X=O	1a	0.829	0.796	0.82
		X=S	1b	1.9851	1.9464	1.58
H	CH3	X=O	2a	1.320	1.299	1.33
		X=S	2b	2.455	2.551	2.18
H	C2H5	X=O	3a	1.798	1.850	1.91
		X=S	3b	2.835	2.840	2.67
H	C3H7	X=O	4a	2.217	2.063	2.38
		X=S	4b	3.246	3.157	3.18
CH3	H	X=O	5a	1.244	1.247	1.26
		X=S	5b	2.372	2.376	1.85
C2H5	H	X=O	6a	1.881	2.423	1.69
		X=S	6b	2.966	2.901	2.31
C3H7	H	X=O	7a	2.154	2.891	2.24
		X=S	7b	3.391	2.198	2.83
CH3	CH3	X=O	8a	1.590	1.705	1.73
		X=S	8b	2.653	2.723	2.45
C2H5	C2H5	X=O	9a	2.667	2.491	2.76
		X=S	9b	3.717	3.614	2.95
CH3	C3H7	X=O	10a	2.734	2.811	2.4
		X=S	10b	3.698	3.647	3.51
H	C6H5	X=O	11a	2.319	2.276	2.64
		X=S	11b	3.423	3.264	3.2
CH3	C6H5	X=O	12a	2.772	3.253	2.93
		X=S	12b	3.939	3.576	3.17
C2H5	C6H5	X=O	13a	3.226	3.489	3.15
		X=S	13b	4.081	4.168	3.52
H	p- CH3C6H4	X=O	14a	2.763	2.716	2.68
		X=S	14b	3.599	3.923	3.73
p- CH3OC6H4	H	X=O	15a	2.016	2.175	3.19
		X=S	15b	3.049	3.077	3.82

3.2.3. Propriétés ADMET

Les résultats obtenus des propriétés pharmacologiques (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité), calculés à l'aide du serveur Pre ADMET, ont révélé que tous les 1,2-Dithiole-3- thiones et leurs dérivés présentent une meilleure absorption intestinale humaine ($HIA > 96\%$) ce qui indique que, lors d'une administration orale, les deux composés pourraient être mieux absorbés par l'intestin. Les valeurs obtenues pour la

perméabilité du BBB sont supérieures à 0.4 [25] (ou >1 [26]) et par conséquent, ces composés présentent une activité positive dans le système nerveux central (SNC).

L'évaluation MDCK et Caco2 sont deux tests essentiels dans la prédiction de la perméabilité de la membrane cellulaire. Les résultats ont démontré que les 2-Dithiole-3-thiones possèdent une meilleure perméabilité et diffusion dans la membrane cellulaire Caco2 en la comparant avec celle des 2-Dithiole-3-ones (4 ~ 70). Par contre, les 2-Dithiole-3-thiones présentent une mauvaise perméabilité dans la membrane MDCK (valeurs < 25, normes 25 ~ 500) à l'exception des composés di-substitués 9 ($R^4=C_2H_5$, $R^5=C_2H_5$) 10 ($R^4=C_3H_7$, $R^5=CH_3$) et le mono-substitué 15 ($R^4=H$, $R^5=p-CH_3OC_6H_4$).

L'examen des valeurs de la solubilité aqueuse indique que les 2-Dithiole-3-thiones sont beaucoup moins solubles que leurs analogues 2-Dithiole-3-ones. Ce résultat concorde bien avec les résultats des coefficients de partage trouvés.

Dans PreADMET, il est possible de prédire le pourcentage du médicament lié aux protéines plasmatiques à partir de données humaines in vitro. Généralement, seul le médicament non lié est disponible pour la diffusion ou le transport à travers les membranes cellulaires, ainsi que pour l'interaction avec une cible pharmacologique. Le degré de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques (PPB) influence non seulement son action mais également son élimination et son efficacité. Les résultats montrent que les 2-Dithiole-3-thiones et les 2-Dithiole-3-ones étudiés dans ce travail sont considérés comme des substances chimiques fortement liées aux protéines plasmatiques (pourcentage proche à 100%).

Selon les résultats préADMET toutes les molécules sont capables d'inhiber les enzymes CYP2C9 et CYP2C19, et elles peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et, par conséquent, des effets indésirables peuvent se produire [28, 29].

L'analyse préADMET, nous permet de vérifier si les composés étudiés sont capables d'inhiber hERG qui est prescrit pour le canal potassique impliqué dans la repolarisation cardiaque. Les résultats montrent que les deux composés présentent un risque faible ou moyen pour l'inhibition de hERG. Le test d'Ames est un outil simple qui vérifie le potentiel mutagène d'un composé contre les souches de *Salmonella typhimurium* [30, 31] et la toxicité des substances chimiques. En utilisant préADMET, les 2-Dithiole-3-thiones et ses dérivés sélectionnés présentent une activité mutagène pour toutes les souches (*Salmonella typhimurium* TA100_NA, TA100_10RLI, TA1535_10RLI et TA1535_NA).

Tableau 6. Prédiction des propriétés ADMET 1,2-Dithiole-3-thiones et ses dérivés.

	R ₄	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
	R ₅	H	H	H	H
	O	1a	2a	3a	4a
	S	1b	2b	3b	4b
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	24.18	40.56	43.5574	44.9674
		36.47	55.57	56.64	57.10
	HIA (%)	96.16	96.79	97.31	97.75
		99.06	99.16	99.20	99.19
	MDCK	119.33	80.12	58.52	48.82
0.55		0.55	0.74	01.40	
Biodisponibilité	S_w (mg/L)	1324.5	523.14	237.03	106.41
		598.99	233.58	104.73	46.61
	S_B (mg/L)	1839.46	178.39	97.11	52.37
		5864.43	561.50	302.49	161.74
Distribution	PBB(%)	74.75	90.56	100	82.84
		85.25	100	100	67.43
	BBB(C. brain/C.blood)	0.75	1.05	1.40	1.75
		1.03	1.43	1.89	2.33
Toxicité	Ames_test	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen
		(mutagen)	mutagen	mutagen	mutagen
	Carcino_mouse	Négative	Négative	Négative	Positive
		(Négative)	Négative	Négative	Négative
	Carcino_rat	Negative	Négative	Négative	Négative
		(Positive)	(Positive)	(Positive)	(Positive)
	Daphnia_at (mg/L)	0.83	0.54	0.34	0.21
		-0.28	0.17	0.11	0.06
	hERG_inhibition	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
		(medium risk)	(medium risk)	(medium risk)	(medium risk)
	TA100_10RLI	Positive	Positive	Positive	Positive
		(Positive)	(Positive)	(Positive)	(Positive)
	TA100_NA	Positive	Positive	Positive	Positive
		(Positive)	(Positive)	(Positive)	Positive
	TA1535_10RLI	Positive	Positive	Positive	Positive
		(Négative)	(Positive)	(Positive)	(Négative)
TA1535_NA	Positive	Positive	Positive	Positive	
	(Positive)	(Positive)	(Positive)	(Positive)	
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Oui	Non	Oui	Oui
		(Oui)	Non	(Oui)	(Oui)
	CYP_2C9_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui
		(Oui)	(Oui)	(Oui)	(Oui)
	CYP_2D6_inhibition	Non	Non	Non	Non
		(Non)	(Non)	(Non)	(Oui)

Tableau 6 (suite)	R ₄	H	H	H
	R ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
	O	5a	6a	7a
	S	5b	6b	7b
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	23.89	24.638	25.0439
		39.96	45.5386	48.6229
	HIA (%)	96.79	97.315107	97.74629
		99.159379	99.198521	99.186103
	MDCK	62.95	48.9256	50.814
		0.57	0.89427	1.9089
Biodisponibilité	S _w (mg/L)	1254.28	398.173	178.749
		560.04	175.939	78.2988
	S _b (mg/L)	946.92	483.74	260.912
		2980.58	1506.82	805.684
Distribution	PBB(%)	89.81	100	100
		100	10.03	100
	BBB(C. brain/C.blood)	1.10	1.51	1.84
		1.49343	2.02	2.43
Toxicité	Ames_test	mutagen	mutagen	mutagen
		mutagen	mutagen	mutagen
	Carcino_mouse	Négative	Négative	Positive
		Négative	Négative	Négative
	Carcino_rat	Negative	Negative	Negative
		(Positive)	(Positive)	(Positive)
	Daphnia_at (mg/L)	0.50	0.50	0.19
		0.16	0.09	0.07
	hERG_inhibition	Low risk	Low risk	Low risk
		Medium risk	Medium risk	Medium risk
	TA100_10RLI	Positive	Positive	Positive
		Positive	Positive	Négative
	TA100_NA	Positive	Positive	Positive
		Positive	Positive	Positive
	TA1535_10RLI	Positive	Positive	Positive
		(Négative)	(Négative)	Négative
TA1535_NA	Positive	Positive	Positive	
	Positive	Positive	Positive	
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui
	CYP_2C9_inhibition	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui
	CYP_2D6_inhibition	Non	Non	Non
		Non	Non	Non
	CYP_3A4_inhibition	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui

Tableau 6 (suite)	R ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
	R ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
	O	8a	9a	10a
	S	8b	9b	10b
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	33.99	33.62	33.62
		56.71	57.24	57.23
	HIA (%)	97.31	98.09	98.09
		99.20	99.13	99.13
	MDCK	51.22	55.42	45.29
0.80		192.46	198.28	
Biodisponibilité	S _w (mg/L)	489.82	68.63	97.96
		216.44	29.84	42.59
	S _b (mg/L)	90.80	24.59	26.21
		282.82	75.40	80.35
Distribution	PBB(%)	100	100	100
		100	100	100
	BBB(C. brain/C.blood)	01.45	02.02	02.01
		01.95	02.66	02.64
Toxicité	Ames_test	mutagen	mutagen	mutagen
		mutagen	mutagen	mutagen
	Carcino_mouse	Négative	Positive	Positive
		Négative	Négative	Négative
	Carcino_rat	Négative	Négative	Négative
		(Positive)	(Positive)	(Positive)
	Daphnia_at (mg/L)	0.32	0.12	0.13
		0.10	0.03	0.04
	hERG_inhibition	Low risk	Low risk	Low risk
		Medium risk	Medium risk	Medium risk
	TA100_10RLI	Positive	Positive	Positive
		Positive	Positive	Négative
	TA100_NA	Positive	Positive	Positive
		Positive	Positive	Négative
	TA1535_10RLI	Positive	Positive	Positive
Positive		Positive	Positive	
TA1535_NA	Positive	Positive	Positive	
	Positive	Positive	Positive	
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Non	Oui	Oui
		Non	Oui	Oui
	CYP_2C9_inhibition	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui
	CYP_2D6_inhibition	Non	Non	Non
Non		Non	Non	

Tableau 6	R ₄	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	p- CH ₃ O C ₆ H ₅	H
	R ₅	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	p- CH ₃ O C ₆ H ₅
	O	11a	12a	13a	14a	15a
	S	11b	12b	13b	14b	15b
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	55.01	51.53	50.60	55.60	28.66
		58.13	58.02	57.99	58.08	54.36
	HIA (%)	98.69	98.61	98.50	98.614971	99.00
		98.28	98.13	97.98	98.13	98.91
	MDCK	62.97	100.44	115.91	86.50	85.35
1.080		2.97994	9.56	2.77	146.61	
Biodisponibilité	S _w (mg/L)	84.28	76.4987	23.43	25.55	36.72
		36.33	32.80	10.00	10.96	15.67
	S _B (mg/L)	65.64	32.38	15.96	48.12	257.76
		199.45	97.8999	48.04	145.46	775.26
Distribution	PBB(%)	84.85	97.87	100	94.98	97.24
		87.51	97.93	96.04	85.94	95.29
	BBB(C. brain/C.blood)	1.79	2.34192	2.75736	2.31439	1.7492
		02.32968	02.97	03.45	02.94	02.299
Toxicité	Ames_test	mutagen	mutagen	mutagen	mutagen	Mutagen
		mutagen	mutagen	mutagen	(mutagen)	(mutagen)
	Carcino_mouse	(Positive)	Négative	Négative	Positive	Positive
		Négative	Négative	Négative	Négative	(Négative)
	Carcino_rat	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
		(Positive)	(Positive)	(Positive)	(Positive)	(Négative)
	Daphnia_at (mg/L)	0.162656	0.100735	0.0671575	0.0829312	0.100328
		0.052755	0.0319687	0.0209295	0.0249075	0.0351047
	hERG_inhibition	Medium risk	Medium risk	Medium risk	Medium risk	medium risk
		Medium risk	Medium risk	Medium risk	Medium risk	(medium risk)
	TA100_10RLI	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
		Positive	Positive	Positive	Positive	(Positive)
	TA100_NA	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
		(Négative)	(Négative)	(Négative)	(Négative)	(Positive)
	TA1535_10RLI	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
		(Négative)	(Négative)	(Négative)	(Négative)	(Positive)
TA1535_NA	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	
	Positive	Positive	Positive	Positive	(Positive)	
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	CYP_2C9_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	CYP_2D6_inhibition	Non	Non	Non	Non	Non
		Non	Non	Non	Non	(Non)
	CYP_3A4_inhibition	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

4. Conclusion

Dans cette application, nous avons étudié les effets du remplacement bioisostérique d'un groupement hydroxy ou méthoxy par un atome de fluor des molécules drug-like sur les propriétés pharmaceutiques et physicochimiques. Le calcul des indices de réactivité montre que les composés fluoro-substitués sont considérés comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues OH ou OCH₃-substitués.

Les coefficients de partage théoriques ont été calculés en utilisant les fonctionnelles B3LYP/6-311++G(d,p)-SMD et M06-2X/6-311++G(d,p)-SMD. Le remplacement bioisostérique du groupement OH ou OCH₃ par le fluor provoque un accroissement de la lipophilie. Les résultats trouvés sont en bon accord avec les valeurs expérimentales trouvées dans la littérature.

Les propriétés ADMET calculées par la plateforme PreADMET indiquent que l'absorption intestinale humaine (HIA) des molécules traitées est proche de 100 % et une perméabilité moyenne des cellules Caco-2 comprise entre 40 et 55. L'analyse du niveau de perméabilité des cellules MDCK montre que les molécules **59**, **60** (F, O) et **64** (fluor) présentent une faible perméabilité (<25), alors que les composés **62** et **64** présentent une perméabilité moyenne (25 < perméabilité <500).

L'analyse de la barrière hémato-encéphalique (BBB) pour les composés **59** (F), **60** (F, O) et **62** (F, O) montre une activité positive dans le système nerveux central (SNC) et les résultats de pourcentage du médicament lié aux protéines plasmatiques (PPB) montrent que ces trois composés sont considérés comme des substances chimiques liées aux protéines plasmatiques. L'analyse preADMET montre que tous les composés (F,O) présentent une activité mutagène positive pour TA100_10RLI et négative pour les souches TA100_NA et TA1535_NA.

Dans le but de comparer la réactivité chimique des molécules 1,2-Dithiole-3-thione et 1,2-Dithiole-3-one, nous avons calculé les indices globaux de la réactivité. Les 1,2-Dithiole-3-one présentent une réactivité chimique meilleure vis-à-vis des cibles biologiques car les valeurs de ΔE sont plus faibles que celles des 1,2-Dithiole-3-thione. Les valeurs de l'indice d'électrophilie globale (ω) indiquent que les composés 1,2-Dithiole-3-thione sont de bon électrophiles. Il est à noter que la mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupements alkyles donneurs d'électrons diminue sensiblement l'électrophilie et augmente la nucléophilie de ces composés.

Les 1,2-Dithiole-3-thione sont plus lipophiles avec des valeurs de coefficients de partage supérieures à celles de leurs analogues 1,2-Dithiole-3-one. La mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupement alkyles donneurs d'électrons renforcera la lipophile. Il a été remarqué que l'effet de la mono-substitution sur $\log P_{o/w}$ en position 4 est légèrement plus important que celui de la position 5. Les valeurs B3LYP/6-311++G(d,p)-SMD et M06-2X/6-311++G(d,p)-SMD de $\log P_{o/w}$ des 1,2-Dithiole-3-thiones et ses dérivés sont en très bon accord avec les valeurs expérimentales.

L'analyse des résultats ADMET révéla que tous les 1,2-Dithiole-3-thione et ses dérivés présentent une meilleure absorption intestinale humaine ($HIA > 96\%$) et présentent une activité positive dans le système nerveux central (SNC). Les 2-Dithiole-3-thiones possèdent une meilleure perméabilité et diffusion dans la membrane cellulaire Caco2. Les 2-Dithiole-3-thione et les 2-Dithiole-3-one étudiés dans ce travail, sont considérées comme des substances chimiques fortement liées aux protéines plasmatiques (PBB).

Toutes les molécules sont capables d'inhiber l'enzyme CYP2C9 et CYP2C19 et, par conséquent, des effets indésirables sont envisageables. Les 2-Dithiole-3-thione et ses dérivés sélectionnés présentent une activité mutagène (positive) pour toutes les souches (*Salmonella typhimurium* TA100_NA, TA100_10RLI, TA1535_10RLI et TA1535_NA).

Références bibliographiques:

1. Meanwell, N.A., Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design., *J. Med. Chem.*, 2011, vol. 54, pp. 2529–2591.
2. Fried J., Sabo E.F., 9 α -Fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, vol. 76, p. 1455–1456.
3. Glyn, R.J. Pattison, G., Effects of Replacing Oxygenated Functionality with Fluorine on Lipophilicity, *J. Med. Chem.*, 2021, vol. 64, pp. 10246–10259.
4. Bonnet-Delpon, D., Le fluor: un élément essentiel en chimie médicinale, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008, vol. 66, pp. 56–59.
5. Fischer, G., Chapter One - Recent Progress in 1,2-Dithiole-3-thione Chemistry, *Adv. in Heterocyclic Chemistry*, 2013, vol. 109, , pp. 1–90
6. Egner, P. A., Kensler, T.W., Prester, T., Talalay, P., Libby, A. H., Joyner, H. H., Curphey, T. J., Regulation of phase 2 enzyme induction by oltipraz and other dithiolethiones, *Carcinogenesis*, 1994, vol. 15 (2), pp. 177–181.
7. Li, Y., Lafuente, A., Trush, M. A., Characterization of quinone reductase, glutathione and glutathione S-transferase in human myeloid cell lines: induction by 1, 2-dithiole-3-thione and effects on hydroquinone induced cytotoxicity, *Life Sci.* 1994, vol. 54 (13), pp. 901–916.
8. Boudeville P, Bona M, Burgot J.L, Corrélations entre les coefficients de partage n-octanol/eau et les facteurs de capacité RP-HPLC des 1,2-dithiole-3-thiones et 1,2-dithiol-3-ones, *J. Pharm. Sci.*, 1996, vol. 85, pp. 990–998.
- 9- Rahmani, Z., Saidi, M., Yousfi, M., Dakmouche, M., Experimental and Theoretical Study on Lipophilicity of Novel 1.2-Dithiole-3-thiones Synthetic, *Asian Journal of Chemistry*; 2013, vol. 25, pp. xx-xx.
10. Rahmani, Z., Saidi, M., Yousfi, M., Dakmouche, M., Experimental and Theoretical Study on Lipophilicity of synthetic 1.2-Dithiole- derivatives, *Current Perspectives on Chemical Sciences*, vol. 10, Chapter 8, pp. 100–109.
11. Nisha, C.M., Kumar, A.A., Vimal, A., Bai, B.M., Pal, D., Kumar, A.A., Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor., *J. Mol. Graph. Model.*, 2016, 65, pp. 100–107.
12. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B. et al., Gaussian 09, Revision E.01. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2013.

13. Dennington, R., Keith, T.; Millam, J. GaussView version 5, Semichem Inc., Wallingford, CT., 2000–2008.
14. Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B: Condens. Matter. Phys.*, 1988, vol. 37, pp. 785–789.
15. Becke, A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 1993, vol. 98, pp. 5648–5652.
16. Zhao, Y., Truhlar, D.G., 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.*, 2008, vol.120, pp. 215–241.
17. Zhao, Y., Truhlar, D.G., Density functionals with broad applicability in chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 2008, vol. 41, pp. 157–167.
18. Wheeler, S.E., Moran, A., Pieniazek, S. N., Houk, K.N., Accurate Reaction Enthalpies and Sources of Error in DFT Thermochemistry for Aldol, Mannich, and α -Aminoxylation Reactions, *J. Phys. Chem. A*, 2009, vol. 113, pp. 10376–10384.
19. Marenich, A.V., Cramer, C.J., Truhlar, D.G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B*, 2009, vol. 113, pp.6378–6396.
20. Geerlings, P., De Proft, F. and Langenaeker, W., Conceptual Density Functional Theory, *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, pp. 1793–1873.
21. Ess, D.H., Jones, G.O. and Houk, K.N., Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis , *Adv. Synth. Catal.*, vol. 2006, vol. 348, pp. 2337–2361.
22. Parr, R.G., v. Szentpály, L. and Liu, S., Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, vol. 121, pp. 1922–1924.
23. Domingo, L.R., Chamorro, E. and Pérez, P., Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study, *J. Org. Chem.*, 2008, vol. 73, pp. 4615–4624.

24. Domingo, L.R., and Pérez, P., the Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. Organic and Biomolecular Chemistry, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, vol. 9, pp. 7168–7175.
25. Saurav, K., Zhang, W., Saha, S., Zhang, H., Li, S., Zhang, Q., Wu, Z., Zhang, G., Zhu, Y., Verma, G., In silico molecular docking, preclinical evaluation of spiroindimicins A-D, lynamycin A and D isolated from deep marine sea derived Streptomyces sp. SCSIO 03032. *Interdiscip. Sci.*, 2014, vol. 6, pp. 187–196.
26. Zhao, Y.H., Le, J., Abraham, M.H., Hersey, A., Eddershaw, P.J., Luscombe, C.N., Butina, D., Beck, G., Sherborne, B., Cooper, I., Platts, J.A., Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors, *J. Pharm., Sci.*, 2001, vol. 90, pp. 749–784.
27. Ali. B., Khalid. M., Asim. S., Khan. U.M., Iqbal. Z., et al., Key electronic, linear and nonlinear optical properties of designed disubstituted quinoline with carbazole compounds. *Molecules*. 2021. vol. 26. 2760.
28. Foti, R.S., Wahlstrom, J. L., CYP2C19 Inhibition: The Impact of Substrate Probe Selection on in Vitro Inhibition Profiles, *Drug Metabolism and Disposition March*, 2008, vol. 36, pp. 523–528.
29. Van Booven, D., Sharon, M., McLeod, H., Carrillo, M.W., Sangkuhl, K., Klein, T. E., Cytochrome P450 2C9-CYP2C9, *Russ B Altman Pharmacogenet Genomics.*, 2010, vol. 20, pp. 277–281.
30. Ames, B.N., Gurney, E.G., Miller, J.A., Bartsch, H., Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-Acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1972, vol. 69, pp. 3128–3132.
31. Prival, M.J., Zeiger, E., Chemicals mutagenic in Salmonella typhimurium strain TA1535 but not in TA100., *Mutat. Res.*, 1998, vol. 412, pp. 251–260.

Application 3

Etude théorique de la tautomérie, la lipophilie et propriétés ADMET des colorants Sudan I et Sudan III

Application 3: Etude théorique de la tautomérie, la lipophilie et les propriétés ADMET des colorants Sudan I et Sudan III

Résumé :

Les dérivés azo aromatiques constituent une grande classe de composés aux propriétés optiques intéressantes. Un exemple de colorant azoïque est le Sudan I et III. Il s'agit d'un colorant rouge orangé utilisé pour colorer les cires, les huiles, les essences et les produits à polir. Ces molécules ont la possibilité de coexistence sous deux formes tautomères distinctes, Azo (phénolique) (Z) et quinone (hydrazone) (Q). La détermination des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques joue un rôle important dans l'utilisation des additifs alimentaires.

Dans ce travail, ces propriétés sont calculées pour déterminer la préférence des tautomères sélectionnés. Tous les tautomères Azo (phénolique) (Z) / quinone (hydrazone) (Q) étudiés dans ce travail sont des molécules lipophiles. Les résultats montrent que le tautomère Q est plus lipophile que le Z. Nous avons également étudié la tautomérisation de ces colorants dans plusieurs solvants. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et en solution en utilisant les méthodes de la chimie quantique B3LYP et M06-2X et le modèle de solvation SMD. Les propriétés pharmacocinétiques des composés étudiés ont été déterminées par analyse ADMET.

1. Introduction

Les colorants Sudan sont des colorants azoïques synthétiques, solubles dans l'huile, de couleur rouge utilisés comme matière colorante pour les cosmétiques et les médicaments topiques et qui ne sont pas autorisés par plusieurs pays dans le monde pour la coloration des aliments. Les colorants Sudan I, II, III, IV et leurs dérivés sont considérés comme toxiques pour la santé humaine et susceptibles de provoquer le cancer. [1]

Le Sudan existe sous deux formes tautomères, Azo (phénolique) (Z) et quinone (hydrazone) (Q). [2-5]. Les principales discussions sur la position de l'équilibre ont abordé l'importance de la nature du solvant utilisé. La forme hydrazone s'est trouvée favorable dans les milieux

polaires, avec une proportion croissante à mesure que la constante diélectrique du solvant devenait plus élevée. Les liaisons hydrogène intermoléculaires et intramoléculaires jouent un rôle clé pour l'équilibre tautomérique.

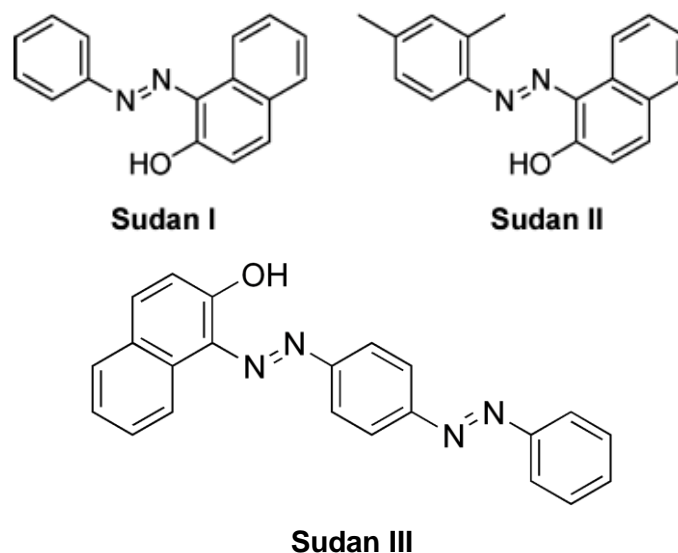


Figure 1. Les dérivés du Sudan I

Dans ce travail Nous avons donc sélectionné deux colorants azoïques synthétiques le Sudan I et III représentée dans la Figure 1. Nous nous intéressés dans cette partie de travail à la détermination de quelques propriétés du Sudan I et Sudan III en utilisant les méthodes de la chimie quantique B3LYP et M06-2X et le modèle de solvation SMD. La réactivité chimique, la solubilité et le coefficient de partage octanol/eau de ces colorants hydrophobes qui affectent leur comportement dans le milieu biologique ont été prédites. Nous avons également étudié la chemin réactionnel de la tautomérisation Azo OH (Z)→ TS→ hydrazo NH (Q) qui a été largement étudiée au cours des dernières décennies. [6-14] La prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxiques (ADMET) affectant la biodisponibilité et l'activité biologique des colorants Sudan sélectionnés a été effectuée au moyen du serveur PreADMET ([//preadmet.bmdrc.org/](http://preadmet.bmdrc.org/)). [15]

2. Méthodologie des calculs

Tous les résultats obtenus ont été réalisés au moyen du programme de calcul Gaussian 09 [16], et les résultats obtenus ont été visualisés avec l'interface graphique GaussView 06 [17]. Les géométries moléculaires ont été optimisées à l'aide des méthodes fonctionnelles d'échange-corrélation B3LYP [18, 19] et de méta-échange corrélation M06-2X [20–22] avec l'ensemble de base 6-311++G(d, p) en phase gazeuse, dans le n-octanol et dans l'eau. Les calculs de fréquence ont été effectués sur toutes les géométries pour vérifier l'absence de modes de vibration imaginaires. Les effets de solvation sur nos molécules dans l'eau et le n-octanol ont été calculés à l'aide du modèle de solvation continue basé sur la densité de charge mécanique quantique SMD. [23] Le modèle SMD a été choisi car il est applicable à tout soluté chargé ou non dans n'importe quel solvant.

Les états de transition, correspondants aux deux mécanismes de tautomérisation, ont été localisés au niveau B3LYP/6-311++G(d,p) dans différents solvants. Leur existence a été confirmée par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

2.1. Indices globaux de réactivité

Dans cette partie de notre travail, nous nous sommes intéressés aux indices globaux de réactivité. [24, 25]

- l'indice d'électrophilie globale [26] : $\omega = \mu^2 / 2\eta$ (1)

- le potentiel chimique électronique: $\mu = (\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) / 2$ (2)

- la dureté chimique: $\eta = \varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}$ (3)

- la mollesse chimique $S = 1/\eta$ (4)

- l'indice de la nucléophilie globale [27, 28] : $N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)}$ (5)

avec TCE= tetracyanoéthylène.

2.2. Coefficient de partage

Cette approche est basée sur la différence de l'énergie libre de Gibbs calculée pour les molécules solvatées dans deux milieux différents (n-octanol / eau pour $\log P_{o/w}$ et phase gazeuse / aqueuse pour les calculs des constantes acidité pK_a) selon les équations suivantes:

✓ Coefficient de partage $\log P_{o/w}$:

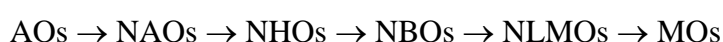
$$\log P_{o/w} = - \Delta G^{\circ}_{o/w} / 2.303RT \quad (6)$$

avec : $\Delta G^{\circ}_{o/w} = G^{\circ}_o - G^{\circ}_w$

2.3. Analyse NBO

L'analyse NBO [29,30] est à l'origine une technique d'étude de l'hybridation permet de décrire la distribution de la densité électronique sur les atomes et sur les liaisons dans les molécules. L'analyse NBO est une méthode très utile et permet de comprendre plusieurs concepts fondamentaux tels que les charges électroniques, les ordres de liaison, les structures de Lewis, l'hybridation et les interactions donneur-accepteur intermoléculaire ou intramoléculaire, les effets stériques, etc.

L'analyse NBO est une suite d'étapes intermédiaires entre l'ensemble de bases d'orbitales atomiques (OA) et les orbitales moléculaires (OM). Cette suite comporte des ensembles naturels atomiques (NAO), hybrides (NHO), et de liaisons (NBO) et des ensembles moléculaires (semi- localisés (NLMO)).



L'interaction donneur-accepteur peut être estimée par la théorie de perturbation à second ordre en calculant l'énergie d'interaction de stabilisation $E^{(2)}$ selon l'équation suivante :

$$E_{i \rightarrow j^*}^{(2)} = -n_i \frac{\langle \sigma_i / \hat{F} / \sigma_{j^*}^* \rangle^2}{\varepsilon_{j^*} - \varepsilon_i} \quad (7)$$

F est l'opérateur de Fock ou Kohn-Sham. $\varepsilon_i = \langle \sigma_i / \hat{F} / \sigma_i \rangle$ et $\varepsilon_{j^*} = \langle \sigma_{j^*}^* / \hat{F} / \sigma_{j^*}^* \rangle$ sont les énergies de l'orbitale NBO liante (donneur) et antiliante (accepteur) respectivement.

L'énergie d'interaction de stabilisation, $E^{(2)}$ est calculée à l'aide du programme d'orbitales de liaison naturelle (NBO 3.1) implémenté dans le package Gaussian 09 à la méthode DFT/B3LYP/6-311++G (d,p).

3. Résultats et discussions

3.1. Indices globaux de réactivité

Ces indices peuvent être utiles pour identifier la nature électrophile et nucléophile d'une molécule lors de ses interactions avec d'autres molécules. Les valeurs calculées des indices globaux sont présentées dans le tableau 1.

Dans le but de comparer la réactivité chimique des tautomères Azoïque OH (Z) et hydrazo NH (Q) des composés étudiés, nous avons calculé le gap énergétique HOMO-LUMO. Les écarts énergétiques des tautomères Q et Z du Sudan I et III sont comparables (ΔE), montrant une réactivité chimique similaire. Les valeurs ΔE des tautomères Q et Z du Sudan I sont de l'ordre de -3,02 eV à -3.16 eV respectivement, tandis que les tautomères Q et Z du Sudan III sont -2.73 eV à -2.75 eV. Les indices de réactivité calculés montrent que les tautomères Q et Z ont une mollesse chimique moyenne ($S=1/\eta$). Les valeurs de la mollesse

indiquent que le Sudan I et III sont des molécules moyennement polarisables. Ce résultat est bon en accord avec la valeur moyenne de la polarisabilité des deux tautomères Z et Q ($\alpha=1,35$ et 1.37) trouvée dans la littérature [11]. Selon les valeurs d'électrophilie des molécules organiques, les valeurs de l'indice d'électrophilie des tautomères du Sudan III Q (3.76 eV) et Z (3.79 eV) sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues Q (3.18 eV) et Z (3.01 eV) du Sudan I. D'un autre côté, les deux tautomères ont des valeurs globales de nucléophilie élevées et peuvent être considérés comme de bons nucléophiles.

Tableau 1. Indices globaux de réactivité chimique calculés avec B3LYP /6-311++G (d,p)

	Hydazone (Q)				Azo (Z)			
	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N(eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N(eV)
SUDAN I	-4.38	3.02	3.18	6.25	-4.36	3.16	3.01	6.33
SUDAN III	-4.53	2.73	3.76	5.95	-4.57	2.75	3.79	5.93

3.2. Tautomérisation

Le Sudan existe sous deux formes tautomères, Azo (phénolique) Z et quinone (hydrazone) Q, et l'écart énergétique entre les deux tautomères est faible.

Expérimentalement, dans les solvants hautement non polaires comme l'hexane, les deux tautomères du Sudan I contribuent de manière quasi-identique dans le mélange d'équilibre. Avec l'accroissement de la polarité et de l'aptitude à former des liaisons hydrogène, la stabilité de la forme hydrazone-Q augmente.

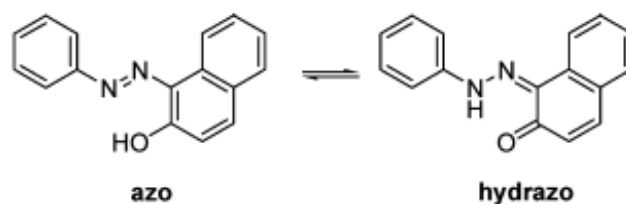


Schéma 1. Tautomerism d'Azo OH(Z)-hydrazone NH(Q) of 1-phenylazo-2-naphthol (Sudan I)

Dans le cas du Sudan III, la barrière d'activation pour le chemin réactionnel $\text{NH} \rightarrow \text{TS} \rightarrow \text{OH}$ calculée 298,15 K avec les méthodes quantiques DFT et MP2 sont de l'ordre 4.79 et 4.35 kcal/mol respectivement. [5,31]

Dans cette étude, les calculs M06-2X/6-311++G(d,p), Tableau 2, montrent qu'en phase gazeuse, la barrière énergétique pour les équilibres tautomères Azoïque OH (Z) \rightarrow hydrazone NH (Q) du Sudan I est de l'ordre de $E_a = 4.83$ kcal/mol. Les calculs effectués dans des solvants plus polaire (diéthyle ether, acétonitrile et l'eau) montrent que cette barrière diminue avec la polarité du solvant (Tableau 2.), ce qui favorise la formation du tautomère hydrazone NH (Q). Dans le cas du Sudan III, l'énergie d'activation de l'équilibre est de l'ordre de $E_a = 4.56$ kcal/mol. Cette barrière la barrière M06-2X/6-311++G(d,p), est en bon accord avec les valeurs B3LYP et MP2 précédentes. [5]

La même conclusion que celle du Sudan I est obtenue en analysant les valeurs des énergies d'activation dans les différent solvants. Il est à noter que, dans les deux composés étudiés, l'énergie de réaction de l'équilibre tautomère ΔE_r en phase gazeuse possède une valeur positive (1.07 kcal/mol Sudan I et 0.53 Sudan III). Par contre, dans les phases plus polaires, les valeurs de ΔE_r sont de signes négatives ce ci montre la prédominance et la stabilité le tautomère hydrazone NH (Q) par rapport à la forme Azoïque OH (Z). Les résultats obtenus dans ce travail concordent bien avec les résultats trouvés dans la littérature.

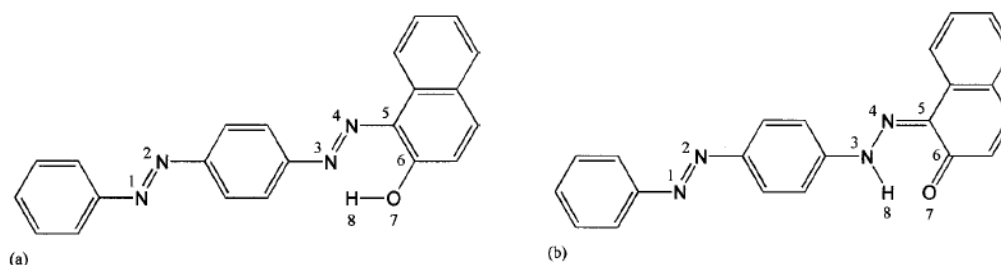
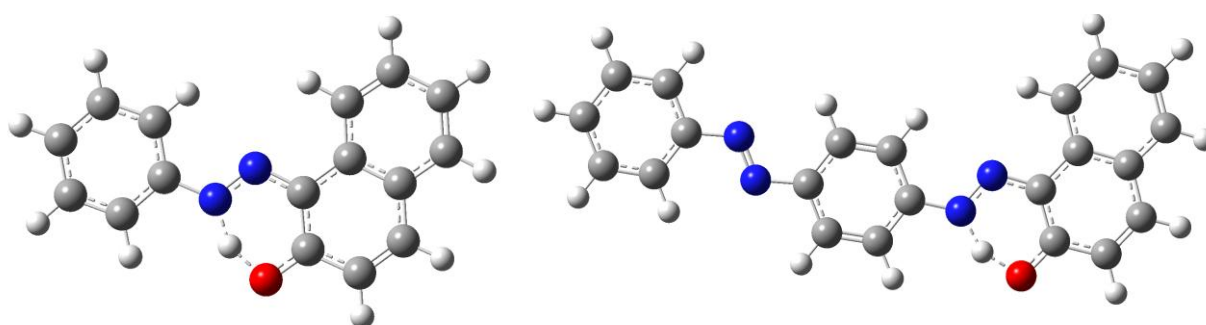


Schéma 2. Structure des deux formes tautomères du Sudan III : (a) azoïque (OH), (b) hydrazone (NH).

Tableau 2. Énergies d'activation (kcal) et de réaction calculés par M06/6-311++G(d,p) de l'équilibre tautomère de Sudan I et III.

Comp.	Phase gaz		Diethyle ether ($\epsilon=4.24$)		Acétonitrile ($\epsilon=35.688$)		Water ($\epsilon=78.355$)	
	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r	E_a	ΔE_r
I	4.83	1.07	4.30	0.03	4.12	-0.55	4.06	-0.70
III	4.56	0.53	4.13	-0.57	3.91	-1.20	3.99	-1.32



TS- SUDAN I

TS- SUDAN III

Figure 2. Structure de l'état de transition de l'équilibre tautomère des colorants Sudan I et III localisées en phase aqueuse au niveau M06-2X/6-311++G(d,p).

3.5. Lipophilie $\log P_{o/w}$

Récemment, plusieurs études ont montré l'utilité des méthodes abinitio et de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) pour la prédiction de la lipophilie. [32] Nous avons calculé la lipophilie exprimée par les valeurs $\log P_{o/w}$ pour les deux tautomères. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3. Lipophilie M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD des tautomères

	SUDAN I		SUDAN III	
	Z	Q	Z	Q
ClogP_{o/w}[11,33]	5.13	3.88	6.84	5.59
IAllogP_{o/w}[11,36]	3.57	3.65	4.96	4.45
logP_{o/w} (M06-2X)	3.02	2.77	3.32	3.22
XlogP [11,35]	5.00	4.06	7.12	6.18
Kowwin [11,34]	5.51	3.31	7.63	5.43

Les deux tautomères des deux composés sont considérés comme des molécules lipophiles. Cela a été expliqué par Abraham et al. [11] par la formation de fortes liaisons intramoléculaires dans les tautomères Z et Q et par conséquent l'atténuation des liaisons hydrogène intermoléculaires, et ils sont donc moins basiques, moins dipolaires et plus lipophiles. Selon leur raisonnement, le tautomère Q présente une liaison hydrogène plus forte que le tautomère Z, et par conséquent, les coefficients de partage sont plus faibles pour le tautomère Q.

Les liaisons hydrogène intramoléculaires affectent la lipophilie et les propriétés physicochimiques des molécules organiques. La prise en compte de ces liaisons dans la conception de médicaments est une stratégie importante pour améliorer la lipophilie et les

propriétés physicochimiques des médicaments candidats et la fabrication des colorants. Cheng et al. ont constaté que les liaisons hydrogène intramoléculaires peuvent augmenter ou diminuer ou n'avoir aucun effet sur les coefficients de partage eau/n-octanol [37] par contre augmentent toujours des coefficients de partage eau/chloroforme et eau/hexadécane.

Les valeurs de $\log P_{o/w}$, obtenues dans ce travail, sont comparées à diverses valeurs calculées. [11,33–36] Dans le cas du Sudan I, les valeurs de $\log P_{o/w}$ calculées par les différentes méthodes sont raisonnablement cohérentes et donnent des valeurs de 3.02 à 5.51 pour le tautomère Z et de 2.77 à 4.06 pour le tautomère Q. Ces résultats indiquent que la forme Z est plus lipophile que la forme Q. Les valeurs $\log P_{o/w}$ pour le Soudan III sont plus importantes que celles du Soudan I. Elles sont de l'ordre 3.32–7.63 pour l'isomère Z et de 3.22–6,18 pour l'isomère Q. Nous notons que la valeur expérimentale globale de $\log P_{o/w} = 2,11$ pour le Soudan III [38], est en bonne accord avec nos résultats obtenues par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD et semble bien trop fiable en la comparant avec les autres calculs théorique.

Calcul NBO.

Dans le but de rationaliser l'effet des liaisons hydrogènes intramoléculaires Nous avons effectué une analyse NBO en calculant l'énergie de stabilisation $E^{(2)}$ de ces liaisons dans les deux tautomères en utilisant la méthode M06-2X/6-311++G(d,) en phase gazeuse. En fait la lipophilie basse du tautomère Q est attribuée aux liaisons hydrogènes entre les paires d'électrons libres de l'atome d'oxygène du groupements C=O et l'hydrogène de la liaison NH. Ceci est confirmé par les grandes valeurs de l'énergie de stabilisation ou de délocalisation $E^{(2)}$ de ces interactions $n_o \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ dans le tautomère Q (23.65 et 323.52 kcal/mol pour le Sudan I et III respectivement). Ces interactions présentes, dans le tautomère Q et qui sont totalement

absentes dans le tautomère *Z*, apportent une contribution importante dans la diminution de la du coefficient de partage et de la lipophilie.

Tableau 4. Energie de stabilisation $E^{(2)}$ calculée par l'analyse NBO

Composé	Tautomère	Energie de stabilisation $E^{(2)}$ (kcal/mol)
Sudan I	Hydrazo Q (NH)	LP(2s) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: 05.02
		LP(2p) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: 18.63
	Azo Z (OH)	LP(2s) $N_{(N=N)} \rightarrow \sigma^*_{OH}$: Absente
		LP(2p) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: Absente
Sudan III	Hydrazo Q (NH)	LP(2s) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: 98.58
		LP(2p) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: 224.94
	Azo Z (OH)	LP(2s) $N_{(N=N)} \rightarrow \sigma^*_{OH}$: Absente
		LP(2p) $O_{(C=O)} \rightarrow \sigma^*_{NH}$: Absente

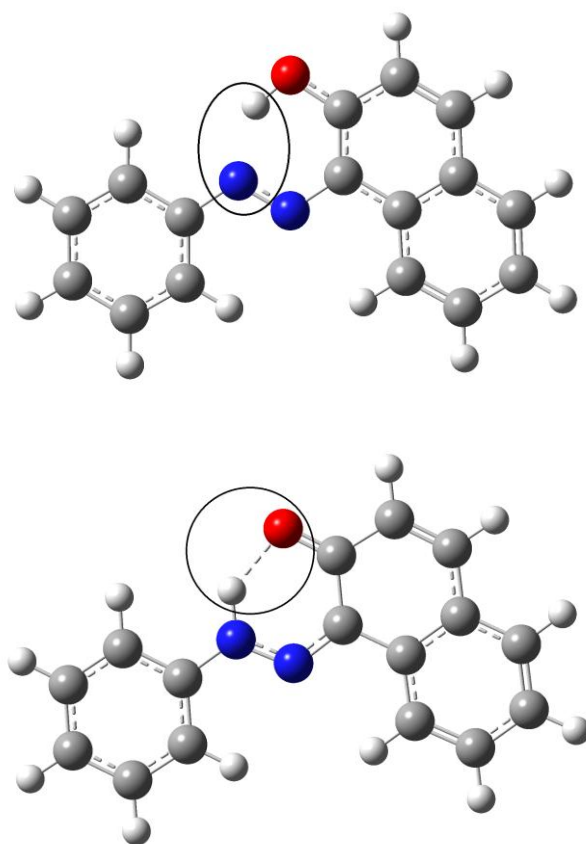


Figure 3. Structure M06-2X/6-311++G(d,p) des tautomères du Sudan I

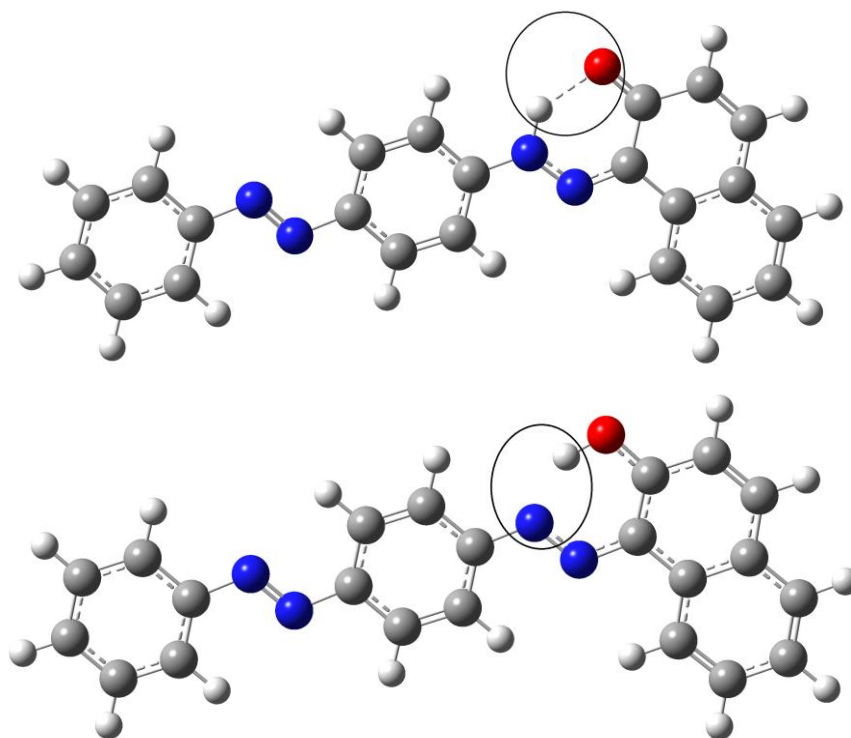


Figure 4. *structure M06-2X/6-311++G(d,p) des tautomères du Sudan III*

3.6. Analyse ADMET

Les propriétés pharmacocinétiques (l'absorption, la distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) des composés ont été calculées à l'aide du serveur Pre ADMET.

Les données obtenus ont révélé que les composés Sudan I et III ont montré une meilleure absorption intestinale humaine ($HIA > 95\%$) ce qui indique que, lors d'une administration orale, les deux composés pourraient être mieux absorbés par l'intestin. Les valeurs obtenues pour la pénétrabilité du BBB sont supérieures à 0.4 [39] (ou > 1 [40]) et par conséquent le Sudan I et III étudiés ont une activité positive dans le système nerveux central (SNC).

L'évaluation MDCK et Caco2, utile pour la prédiction de la perméabilité de la membrane cellulaire, a démontré que les deux composés Sudan I et Sudan III ont une perméabilité et une diffusion moyenne dans la membrane cellulaire MDCK (valeurs comprises entre 25 ~ 500) et Caco2 (4 ~ 70).

Sudan I présente une solubilité très faible dans l'eau est de 0.250737 mg/l (10^{-6} mol/l), tandis le Sudan III est pratiquement insolubles 0.00267583 mg/l ($7.60 \cdot 10^{-10}$ mol/l).

Les substances qui inhibent l'activité des enzymes CYP2C9 et CYP2C19 peuvent augmenter les concentrations plasmatiques et par conséquent des effets indésirables peuvent se produire. [41, 42] Selon les résultats préADMET, le Sudan I n'a aucune activité inhibitrice, par contre le Sudan III est capable d'inhiber l'enzyme CYP2C9.

La prédiction de la toxicité des deux composés a été évaluée également à l'aide de PreADMET. Selon les résultats du tableau 5, Sudan I et III a une activité cancérogène pour les rats. La prédiction de la toxicité aiguë pour les poissons et les daphnies a montré de faibles niveaux de toxicité pour les deux composés étudiés. [43]

L'analyse préADMET, nous permet de vérifier si les composés Sudan I et III sont capables d'inhiber hERG qui code pour le canal potassique impliqué dans repolarisation cardiaque. Les résultats montrent que les deux composés présentent un risque faible pour l'inhibition de hERG.

Le test d'Ames est une méthode simple qui vérifie le potentiel mutagène d'un composé contre les souches de *Salmonella typhimurium*. [44, 45] Ces tests sont utilisés comme une méthode complète afin de déterminer la toxicité des substances chimiques. En utilisant préADMET, le Sudan I présente une activité mutagène, étant positif pour TA100_NA, TA100_10RLI et TA1535_10RLI. Cependant, l'activité mutagène s'est révélée négative pour les souches TA1535_NA. Par contre le Sudan III n'a aucune activité mutagène positive pour toutes les souches. D'après l'analyse du tableau 5, le composé Sudan I possède un degré de toxicité et de cancérogenèse par contre le Sudan III a un très faible un degré de toxicité et de cancérogenèse.

Tableau 5. Prédiction des propriétés ADMET des Sudan I et III

		Sudan I	Sudan III
Absorption	Caco2 (nm/sec.)	26.2372	13.2065
	HIA (%)	95.954427	96.614677
	MDCK	108.874	40.2223
Biodisponibilité	pure_water_solubility_(mg/L)	0.250737	0.000267583
	Buffer_solubility (mg/L)	176.725	25.2313
Distribution	Plasma_protein_binding (%)	92.140329	98.770094
	<i>BBB</i> (C. brain/C.blood)	1.71294	1.23582
Toxicité	Ames_test	Mutagen	mutagen
	Carcino_mouse	Negative	Negative
	Carcino_rat	positive	Positive
	Daphnia_at (mg/L)	0.0160502	0.00133076
	hERG_inhibition	Low_risk	Low_risk
	TA100_10RLI	Positive	Negative
	TA100_NA	Positive	Negative
	TA1535_10RLI	Positive	Negative
	TA1535_NA	Negative	Negative
Métabolisme	CYP_2C19_inhibition	Non	non
	CYP_2C9_inhibition	Non	Oui
	CYP_2D6_inhibition	Non	Non
	CYP_3A4_inhibition	Non	Non
	Pgp_inhibition	Oui	Oui

4. Conclusion

Les colorants Sudan I et III existent sous deux formes tautomères. Les indices de réactivité calculés montrent que les écarts énergétiques des tautomères Q et Z du Sudan I et III sont comparables (ΔE), montrant une réactivité chimique similaire. Les indices de réactivité calculés indiquent que les tautomères Q et Z ont une mollesse chimique moyenne. Les valeurs de la mollesse indiquent que le Sudan I et III sont des molécules moyennement polarisables. Ce résultat est bon accord avec la valeur moyenne de la polarisabilité des deux tautomères Z et Q ($\alpha=1,35$ et $1,37$) trouvée dans la littérature. Les valeurs de l'indice d'électrophilie des tautomères du Sudan III Q (3.76 eV) et Z (3.79 eV) sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues Q (3.18 eV) et Z (3.01 eV) du Sudan I.

Dans ce travail, nous avons étudié le mécanisme de tautomérisation du Sudan I et III. Les calculs effectués montrent que la barrière énergétique de l'équilibre dépend fortement de la nature du solvant. Les calculs M06-2X effectués dans des solvants plus polaire montrent que cette barrière diminue avec la polarité du solvant, ce qui favorise la formation du tautomère hydrazo NH (Q) par rapport à la forme azoïque OH (Z). Le calcul de l'énergie de réaction de l'équilibre tautomère ΔE_r montre clairement la stabilité et la prédominance de la forme hydrazo NH (Q) dans les milieux polaire (valeurs négatives). Les résultats obtenus dans ce travail sont en bon accord avec les résultats théoriques et expérimentaux trouvés dans la littérature.

Les valeurs de $\log P_{o/w}$ calculées du Sudan I indiquent que la forme Z est plus lipophile que la forme Q. Les valeurs $\log P_{o/w}$ pour le Sudan III sont plus importantes que celles du Sudan I. Elles sont de l'ordre 3.32–7.63 pour l'isomère Z et de 3.22–6.18 pour l'isomère Q. Nous notons que la valeur expérimentale globale de $\log P_{o/w} = 2,11$ pour le Soudan III, est en bon accord avec nos résultats obtenus par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD par compte elle semble bien trop fiable en la comparant avec les autres calculs théoriques.

Les propriétés pharmacocinétiques (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité) des composés ont été calculées à l'aide du serveur Pre ADMET. Le Sudan I possède un degré de toxicité et de cancérogenèse, par contre le Sudan III a un très faible degré de toxicité et de cancérogenèse.

Références bibliographiques:

1. Alim-un-Nisa, Naseem, Z., Yasha, N.B., Sudan Dyes and their Potential Health Effect *Pak. J. Biochem. Mol. Biol.*, 2016, vol. 49(1), pp. 29–35.
2. Bershtein, I. Ya., Ginzburg, O. F., Tautomerism of Aromatic Azo-compounds, *Russ. Chem. Rev.*, 1972, vol. 41, pp. 97–110.
3. Kuder, J.E., HMO consideration of factors affecting tautomerism in hydroxyarylazoxomounds, *Tetrahedron*, 1972, vol.28, pp. 1973–1981.
4. Monahan, A.R., Flannery, J. B., Hydrogen bonding in crystalline arylazonaphthols, *Chem. Phys. Lett.*, 1972, vol.17, pp. 510–513.
5. Hélio F., Dos Santos, De Oliveira, L.F. C, Dantas, S.O., Santos, P.S., DE Almeida, W.B., Quantum Mechanical Investigation of the Tautomerism in the Azo Dye Sudan III, *Int. J. Quantum Chem.*, 2000, vol. 80, pp.1076–1086.
6. Biswas, N., Umaphathy, S., Wavepacket dynamical studies on trans-azobenzene: absorption spectrum and resonance Raman excitation profiles of the $n-\pi^*$ transition, *Chem. Phys. Lett.*, 1995, vol. 236, pp. 24–29.
7. de Oliveira, L.F.C., Santos, P. S., Ribeiro, M.C.C., Resonance Raman Spectra of 4-(2-Pyridylazo)-resorcinol (PAR) and of its Cu (II) and Zn (II) Chelates: the Nature of the Low-Energy Electronic Transition, *J. Raman Spectrosc.*, 1997, vol. 28, pp. 53–59.
8. Tecklenburg, M. M. J., Kosnak, D. J., Bhatnagar, A., Mohanty, D. K., Vibrational characterization of azobenzenes, azoxybenzenes and azoaromatic and azoxyaromatic polyethers, *J. Raman. Spectrosc.* 1997, vol. 28, pp. 755–763.
9. Biswas, N., Umaphathy, S., Density Functional Calculations of Structures, Vibrational Frequencies, and Normal Modes of *trans*- and *cis*-Azobenzene, *J. Phys. Chem. A*, 1997, vol. 101, pp. 5555–5566.
10. Bell, S., Bisset, A., Dines, T.J.J, *Ab initio* and density functional study of the resonance Raman spectra of Methyl Red, Ethyl Red and their protonated derivatives, *Raman Spectrosc.* 1998, vol. 29, pp. 447–462.
- 11- Abraham, M. H., Amin, M., Zissimos, A.M, The lipophilicity of Sudan I and its tautomeric forms, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2002, vol. 4, pp. 5748–5752
- 12- Madhabi S., Biswal, C.R., Effect of solvent in azo-hydrazone tautomerism of 1-phenylazo-2-naphthol (Sudan I) these For The Degree Of Master Of Science in Chemistry, National Institute Of Technology , Rourkela, india 2012.

13. Fabian, W.M.F., Antonov, L., Nedeltcheva, D., Kamounah, F. S., Taylor, P. J. J., Tautomerism in hydroxynaphthaldehyde anils and azo analogues: a combined experimental and computational study, *Phys. Chem. A*, 2004, vol.108, pp. 7603–7612.
14. Gilson, R. Ferreira, Costa Garcia,H., Couri, M.R. C., Dos Santos H. F., de Oliveira, L. F.C., On the Azo/Hydrazo Equilibrium in Sudan I Azo Dye Derivatives, *J. Phys. Chem. A*, 2013, vol. 117, pp. 642–649.
15. Nisha, C.M., Kumar, A.A., Vimal, A., Bai, B.M., Pal, D., Kumar, A.A., Docking and ADMET prediction of few GSK-3 inhibitors divulges 6-bromoindirubin-3-oxime as a potential inhibitor., *J. Mol. Graph. Model.*, 2016, 65, pp. 100–107.
16. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B. et al., Gaussian 09, Revision E.01. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2013.
17. Dennington, R., Keith, T.; Millam, J. GaussView version 5, Semichem Inc., Wallingford, CT., 2000–2008.
18. Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B: Condens. Matter. Phys.*, 1988, vol. 37, pp. 785–789.
19. Becke, A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, 1993, vol. 98, pp. 5648–5652.
20. Zhao, Y., Truhlar, D.G., 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.*, 2008, vol.120, pp. 215–241.
21. Zhao, Y., Truhlar, D.G., Density functionals with broad applicability in chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 2008, vol. 41, pp. 157–167.
22. Wheeler, S.E., Moran, A., Pieniazek, S. N., Houk, K.N., Accurate Reaction Enthalpies and Sources of Error in DFT Thermochemistry for Aldol, Mannich, and α -Aminoxylation Reactions, *J. Phys. Chem. A*, 2009, vol. 113, pp. 10376–10384.
23. Marenich, A.V., Cramer, C.J., Truhlar, D.G., Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B*, 2009, vol. 113, pp.6378–6396.

24. Geerlings, P., De Proft, F. and Langenaeker, W., Conceptual Density Functional Theory, *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, pp. 1793–1873.
25. Ess, D.H., Jones, G.O. and Houk, K.N., Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 2006, vol. 348, pp. 2337–2361.
26. Parr, R.G., v. Szentpály, L. and Liu, S., Electrophilicity Index, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, vol. 121, pp. 1922–1924.
27. Domingo, L.R., Chamorro, E. and Pérez, P., Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study, *J. Org. Chem.*, 2008, vol. 73, pp. 4615–4624.
28. Domingo, L.R., and Pérez, P., the Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. Organic and Biomolecular Chemistry, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, vol. 9, pp. 7168–7175.
29. Reed, A. E., Weinstock, R. B., Weinhold, F., Natural population analysis. *J. Chem. Phys.*, 1985, vol. 83(2), pp. 735–746.
30. Weinhold, F., Landis, C. R., Valency and bonding: a natural bond orbital donor-acceptor perspective. Cambridge University Press: 2005.
31. Kim, Y., Lim, S., Kim, Y., The Role of a Short and Strong Hydrogen Bond on the Double Proton Transfer in the Formamidine–Formic Acid Complex: Theoretical Studies in the Gas Phase and in Solution, *J. Phys. Chem. A* 1999, vol. 103, pp. 6632–6637.
32. Yossa Kamsi, R.A., Ejuh, G.W., Tadjouteu Assatse, Y., Njeumen, C.A., Tchoffo, F., Ndjaka, J.M.B., 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, *Chin. J. Phys.* 2019, vol. 60, pp. 1–11.
33. A.J. Leo, MedChem 2000, The Medicinal Chemistry Project, Pomona College, Claremont, CA 91711.
34. Howard, P.H., Environmental Fate DataBase, Syracuse Research Corporation, North Syracuse, NY, USA, <http://esc.syrres.com/>.

35. Wang, R., Fu, Y., Lai, L., A new atom-additive method for calculating partition coefficients, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1997, vol. 37, pp. 615–621.
36. Pharham, M., Hall, L., Interactive Analysis web site, <http://www.interactiveanalysis.com/>.
37. Chen, D., Zhao, M., Tan, W., Li, Y., Li, X., Li, Y., Fan, X., Effects of intramolecular hydrogen bonds on lipophilicity, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2019, vol. 130, pp. 100–106.
38. El Tayar, N., Shiuan, R., Vallat, P., Altomare C., Testa, B., Measurement of partition coefficients by various centrifugal partition chromatographic techniques: a comparative evaluation, *J. Chromatogr.*, 1991, vol. 556, pp. 181–194.
39. Saurav, K., Zhang, W., Saha, S., Zhang, H., Li, S., Zhang, Q., Wu, Z., Zhang, G., Zhu, Y., Verma, G., In silico molecular docking, preclinical evaluation of spiroindimicins A-D, lynamycin A and D isolated from deep marine sea derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *Interdiscip. Sci.*, 2014, vol. 6, pp. 187–196.
40. Zhao, Y.H., Le, J., Abraham, M.H., Hersey, A., Eddershaw, P.J., Luscombe, C.N., Butina, D., Beck, G., Sherborne, B., Cooper, I., Platts, J.A., Evaluation of human intestinal absorption data and subsequent derivation of a quantitative structure-activity relationship (QSAR) with the Abraham descriptors, *J. Pharm., Sci.*, 2001, vol. 90, pp. 749–784.
41. Foti, R.S., Wahlstrom, J. L., CYP2C19 Inhibition: The Impact of Substrate Probe Selection on in Vitro Inhibition Profiles, *Drug Metabolism and Disposition March*, 2008, vol. 36, pp. 523–528.
42. Van Booven, D., Sharon, M., McLeod, H., Carrillo, M.W., Sangkuhl, K., Klein, T. E., Cytochrome P450 2C9-CYP2C9, *Russ B Altman Pharmacogenet Genomics.*, 2010, vol. 20, pp. 277–281.
43. Weyers, A., Sokull-Klüttgen, B., Baraibar-Fentanes, J., Vollmer, G., Acute toxicity data: A comprehensive comparison of results of fish, daphnia, and algae tests with new substances notified in the European Union *Environmental Toxicology and Chemistry*., 2000, vol. 19, pp. 1703–1934.

44. Ames, B.N., Gurney, E.G., Miller, J.A., , Bartsch, H., Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-Acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1972, vol. 69, pp. 3128–3132.
45. Prival, M.J., Zeiger, E., Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100., *Mutat. Res.*, 1998, vol. 412, pp. 251–260.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le travail présenté dans cette thèse est articulé sur trois parties:

Dans la première partie, nous avons caractérisé les propriétés pharmaceutiques et physicochimiques des dérivés de la 2-pyridone. Nous constatons que la 2-pyridone existe sous deux formes tautomères (PYR/HPYR) et qu'elles sont proches en énergie. Les indices de réactivité calculés montrent que les tautomères PYR se caractérisent par une forte réactivité contre des cibles biologiques. Les tautomères PYR et HPYR ont une faible mollesse et flexibilité pour acquérir des électrons, ce qui indique que les 2-pyridones sont des molécules moins polarisables. Les valeurs de l'indice d'électrophilie (ω) du tautomère PYR sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues HPYR.

Nous avons étudié deux mécanismes de tautomérisation des pyridones. Les calculs effectués montrent que la barrière énergétique d'équilibre céto-énol augmente dans un milieu plus polaire, ce qui favorise la formation de la forme PYR. Le deuxième mécanisme de tautomérisation se produit par la dimérisation des formes PYR et HPYR. Dans les trois milieux choisis, les énergies d'activation E_a sont bien inférieures à celles de la tautomérisation classique (7,82-15,87 kcal/mol). La tautomérisation via dimérisation est considérée comme moins coûteuse que la méthode classique.

Les acidités calculées en phase gazeuse des formes HPYR et PYR sont similaires (347,9 et 346,3 kcal/mol). Les valeurs de pK_a calculées par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD montrent que les PYR sont des molécules faiblement basiques. Une comparaison des PA calculés en phase gazeuse indique que les valeurs les plus élevées d'affinité protonique ainsi que de basicité ont été enregistrées lors de la protonation de l'azote N de la forme HPYR. Par conséquent, l'atome d'azote est le site le plus basique que l'atome d'oxygène de la forme PYR. La comparaison entre les valeurs expérimentales de $\log P_{o/w}$ et celles calculées par le logiciel CLOGP et par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD montre que la tautomérisation

peut influencer la lipophilie des 2-pyridones. D'après les règles de Lipinski, tous les tautomères HPYR et PYR étudiés peuvent être administrés par voie orale, et on peut également conclure que les HPYR sont plus lipophiles (plus solubles dans le n-octanol) que les PYR.

Dans la deuxième partie, nous avons étudié les effets du remplacement bioisostérique d'un groupement hydroxy ou méthoxy par un atome de fluor des molécules drug-like sur les propriétés pharmaceutiques et physicochimiques. Le calcul des indices de réactivité montre que les composés fluoro-substitués sont considérés comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues OH ou OCH₃-substitués.

Les coefficients de partage théoriques ont été calculés en utilisant les fonctionnelles B3LYP/6-311++G(d,p)-SMD et M06-2X/6-311++G(d,p)-SMD. Le remplacement bioisostérique du groupement OH ou OCH₃ par le fluor provoque un accroissement de la lipophilie. Les résultats trouvés sont en bon accord avec les valeurs expérimentales trouvées dans la littérature. Les propriétés ADMET calculées par la plateforme PreADMET indiquent que l'absorption intestinale humaine (HIA) des molécules traitées est proche de 100 % et une perméabilité moyenne des cellules Caco-2 comprise entre 40 et 55. L'analyse du niveau de perméabilité des cellules MDCK montre que les molécules **59**, **60** (F, O) et **64** (fluor) présentent une faible perméabilité (<25) alors que les composés **62** et **64** présentent une perméabilité moyenne (25 < perméabilité <500).

L'analyse de la barrière hémato-encéphalique (BBB) pour les composés **59** (F), **60** (F,O) et **62** (F, O) montre une activité positive dans le système nerveux central (SNC) et les résultats de pourcentage du médicament lié aux protéines plasmatiques (PPB) montrent que ces trois composés sont considérés comme des substances chimiques liées aux protéines plasmatiques.

L'analyse preADMET montre que tous les composés (F,O) présentent une activité mutagène positive pour TA100_10RLI et négative pour les souches TA100_NA et TA1535_NA.

Dans le but de comparer la réactivité chimique des molécules 1,2-Dithiole-3-thiones et 1,2-Dithiole-3-ones, nous avons calculé les indices globaux de la réactivité. Les 1,2-Dithiole-3-thiones présentent une réactivité chimique meilleure vis-à-vis des cibles biologiques, car les valeurs de ΔE sont plus faibles aux celles des 1,2-Dithiole-3-ones. Les valeurs de l'indice d'électrophilie globale (ω) indiquent que les composés 1,2-Dithiole-3-thiones sont de bon électrophiles. Il est à noter que la mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupements alkyles donneurs d'électrons diminue sensiblement l'électrophile et augmente la nucléophilie de ces composés.

Les 1,2-Dithiole-3-thiones sont plus lipophiles avec des valeurs de coefficients de partage supérieures à celles de leurs analogues 1,2-Dithiole-3-ones. La mono- et di-substitution en position 4 et 5 par des groupement alkyles donneurs d'électrons renforcera la lipophile. Il a été remarqué que l'effet de la mono-substitution sur $\log P_{o/w}$ en position 4 est légèrement plus important que celui de la position 5. Les valeurs B3LYP/6-311++G(d,p)-SMD et M06-2X/6-311++G(d,p)-SMD de $\log P_{o/w}$ des 1,2-Dithiole-3-thiones et leurs dérivés sont en très bon accord avec les valeurs expérimentales.

L'analyse des résultats ADMET a révélé que tous les 1,2-Dithiole-3- thiones et ses dérivés présentent une meilleure absorption intestinale humaine (HIA > 96 %) et présentent une activité positive dans le système nerveux central (SNC). Les 2-Dithiole-3-thiones possèdent une meilleurs perméabilité et diffusion dans la membrane cellulaire Caco2. Les 2-Dithiole-3-thiones et les 2-Dithiole-3-ones étudiés dans ce travail, sont considérées comme des substances chimiques fortement liées aux protéines plasmatiques (PBB).

Toutes les molécules sont capables d'inhiber l'enzyme CYP2C9 et CYP2C19 et par conséquent, des effets indésirables sont envisageables. Les 2-Dithiole-3-thiones et ses dérivés sélectionnés présentent une activité mutagène (positive) pour toutes les souches (*Salmonella typhimurium* TA100_NA, TA100_10RLI, TA1535_10RLI et TA1535_NA).

Dans la troisième partie, nous nous sommes intéressés à l'étude des colorants Sudan I et III. Ces composés azoïques existent sous deux formes tautomères. Les indices de réactivité calculés montrent que les écarts énergétiques des tautomères azoïque (Q) et hydrazo (Z) du Sudan I et III sont comparables (ΔE), montrant une réactivité chimique similaire. Les indices de réactivité calculés indiquent que les tautomères Q et Z ont une mollesse chimique moyenne. Les valeurs de la mollesse indiquent que le Sudan I et III sont des molécules moyennement polarisables. Ce résultat est en bon accord avec la valeur moyenne de la polarisabilité des deux tautomères Z et Q ($\alpha=1,35$ et $1,37$) trouvée dans la littérature. Les valeurs de l'indice d'électrophilie des tautomères du Sudan III Q (3.76 eV) et Z (3.79 eV) sont considérées comme de bons électrophiles par rapport à leurs analogues Q (3.18 eV) et Z (3.01 eV) du Sudan I.

Dans cette partie, nous avons étudié le mécanisme de tautomérisation du Sudan I et III. Les calculs effectués montrent que la barrière énergétique de l'équilibre dépend fortement de la nature du solvant. Les calculs M06-2X effectués dans des solvants plus polaire montrent que cette barrière diminue avec la polarité du solvant, ce qui favorise la formation du tautomère hydrazo NH (Q) par rapport à la forme azoïque OH (Z). Le calcul de l'énergie de réaction de l'équilibre tautomère ΔE_r montre clairement la stabilité et la prédominance de la forme hydrazo NH (Q) dans les milieux polaires (valeurs négatives). Les résultats obtenus

dans ce travail sont en bon accord avec les résultats théoriques et expérimentaux trouvés dans la littérature.

Les valeurs de $\log P_{o/w}$ calculées du Sudan I indiquent que la forme Z est plus lipophile que la forme Q. Les valeurs $\log P_{o/w}$ pour le Sudan III sont plus importantes que celles du Sudan I. Elles sont de l'ordre 3.32–7.63 pour l'isomère Z et de 3.22–6.18 pour l'isomère Q. Nous notons que la valeur expérimentale globale de $\log P_{o/w} = 2,11$ pour le Sudan III, est en bon accord avec nos résultats obtenus par la méthode M06-2X/6-311++G(d,p)/SMD par compte, elle semble bien trop fiable en la comparant avec les autres calculs théoriques.

Les propriétés pharmacocinétiques (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion et la toxicité) des composés ont été calculées à l'aide du serveur Pre ADMET. Le Sudan I possède un degré de toxicité et de cancérogenèse; par contre le Sudan III a un très fiable degré de toxicité et de cancérogenèse.

ANNEXE
PUBLICATION

Theoretical Study of Tautomerism, Physicochemical and ADMET Properties of 2-Pyridone Derivatives

Nadjet Sadallah^a, Imad Eddine Charif^{a, *}, and Hafida Chemouri^{a, b}

^a Laboratory of Applied Thermodynamics and Molecular Modeling no. 53, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tlemcen, B. P. 119, Tlemcen, 13000 Algeria

^b High School in Applied Sciences of Tlemcen, ESSA-Tlemcen BP 165 RP Bel Horizon, Tlemcen, 13000 Algeria
*e-mail: imadeddine.charif@univ-tlemcen.dz

Received November 12, 2023; revised November 29, 2023; accepted December 8, 2023

Abstract—Physicochemical and pharmacokinetic properties represent the fundamental properties of drugs and affect their bioavailability. In this work, these properties are calculated and used to determine the preference of selected tautomers. 2-pyridones are nitrogen-containing heterocyclics that play an important role in drug design. All the Hydroxypyridone (HPYR)/pyridone (PYR) tautomers studied in this work are lipophilic molecules. We also conclude that HPYRs are more lipophilic (more soluble in *n*-octanol) than PYRs. The bioavailability of the studied compounds was determined using ADMET analysis. The results showed that most of the 2-pyridones derivatives can be used orally and do not exhibit neurotoxicity effects. We also studied the tautomerization of 2-pyridones which can be done by two possible mechanisms, the classical pathway and dimerization in different phases. The calculations were carried out in the gas phase and in solution using quantum chemistry methods.

Keywords: 2-pyridone, tautomers, physicochemical properties, ADMET analysis, quantum chemistry methods

DOI: 10.1134/S0040579523070126

1. INTRODUCTION

The biological design and testing of a new drug is a complex process that includes the determination of a molecular target. The correlation of pharmaceutical properties with biological activity has long been elaborated. In order to develop rules describing the relationship between the physicochemical properties of a medicinal product and its distribution in biological systems, several study has been carried out. In general, pharmaceutical companies specializing in the manufacture and development of medicines have created their own prediction tools, which are not accessible to researchers. For this reason, various available methods have been developed by theoretical researchers to accurately predict most of the relevant pharmacokinetic properties of molecules.

The lipophilicity or partition coefficient $\log P_{o/w}$ of a drug, is one of the important properties that influence its biological activity [1, 2] and its solubility in a non-polar environment. The *n*-octanol/water $\log P_{o/w}$ reflects the ability of a drug to penetrate the cell membrane, and its behavior in various pharmacokinetic processes, especially adsorption, distribution, metabolism and toxicity [3, 4]. $\log P_{o/w}$ values can be obtained experimentally or theoretically [5, 6].

The basicity and acidity of a drug can affect its evolution in the environment [7], in particular its trans-

port, its reactivity to the target molecule and its identification by the receptor. Protonation or deprotonation reactions play an important role in molecular interactions in the biological environment and are heavily dependent on the acid-base properties of functional groups.

2-pyridone and its derivatives are members of a class of inotropic/vasodilator agents called bipyridine used for short-term intravenous treatment of congestive heart failure [8]. So we selected a limited series of 2-pyridones (Fig. 1). These molecules have two tautomers, 2-pyridone (PYR) and hydroxypyridin (HPYR). The physicochemical properties of these molecules depend significantly on the ratio of the two tautomers.

By implementing the methods of quantum chemistry, this work will focus on determining a few properties of 2-pyridone, such as dissociation constants (pK_a), octanol/water partition coefficient, acidity, and basicity, and examining other properties that affect their behavior in the biological environment. We have also studied the 2-pyridone keto-enol tautomerisation which has been extensively studied in recent decades [11]. The PYR/HPYR balance is considered a prototypical model of tautomerization, hydrogen bonding, and proton migration in chemical and biological systems [12]. The power of these molecules to

ملخص

يهدف العمل المقدم في هذه الأطروحة إلى الدراسة الكمية والكميائية والتنبؤ بالخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات ذات الأهمية الصيدلانية والأصباغ. وتتلخص النتائج الرئيسية على النحو التالي:

(ا) التنبؤ وتحديد بعض الخواص الفيزيائية والكيميائية لبعض مركبات البيريدون 2. لقد درسنا أيضًا عملية تحلل الكيتو-إنول لمركبات 2-بيريدون مختارة من خلال آليتين للتفاعل.

(ب) كنا مهتمين بالدراسة النظرية لتأثيرات بعض أنواع الإحلال الحيوي على مؤشرات التفاعل الكلية جزيئات الدواء ومحبة للدهون و 1 ، 2 ثنائي ثيول-3-أون -

(ج) دراسة التوتومر على محبة ملونات الطعام للسودان الأول والسودان ثالثا. لقد أجرينا دراسة كمية على آلية التوتوميريزيشن في مذيبات مختلفة. في السيليكو، تم إجراء التنبؤ بمعلمات الحرائك الدوائية على موقع متخصص. تم إجراء الدراسة النظرية باستخدام طرق نظرية مختلفة، في هذه الحالة، مؤشرات التفاعل. تم إجراء الحسابات الكمية باستخدام البرنامج غوسيان 09، أما تأثير التحلل باستخدام احدي النماذج الذوبان المعروفة

الكلمات المفتاحية: الدواء؛ ملون؛ محبة الدهون. توتومر. دراسة كمية كيميائية؛ مؤشرات التفاعل؛ الحالة الانتقالية؛

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'étude quanto-chimique et prédiction des propriétés physico-chimiques des composés d'intérêt pharmaceutique et des colorants. Les principales conclusions sont résumées comme suit:

i) La prédiction et la détermination de quelques propriétés physico-chimiques des quelques 2-pyridones. Nous avons également étudié la tautomérisation céto-énol des 2-pyridones sélectionnés à travers deux mécanismes réactionnels.

ii) Nous nous sommes intéressés à l'étude théorique des effets de quelques type de remplacement bioisostérique sur les indices globaux de réactivité et la lipophilie des molécules type médicament et les 1,2-dithiole-3-ones.

iii) Etude de la tautomérisation sur la lipophilie des colorants d'intérêt alimentaire Sudan I et Sudan III. Nous avons mené une étude quantique sur le mécanisme de tautomérisation dans différents solvants. La prédiction in silico des paramètres pharmacocinétiques (ADMET) a été effectuée sur un serveur spécialisé. L'étude théorique a été effectuée à l'aide de différentes approches théoriques, en l'occurrence, les indices de réactivité. Les calculs quantiques ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09W, alors que l'effet de solvation a été réalisé en utilisant le modèle SMD.

Mots-Clés : Médicament ; Colorant ; lipophilie ; Tautomères ; étude quanto-chimie ; DFT conceptuelle ; Etat de transition ; ADMET.

Abstract

The work presented in this thesis aims at the quanto-chemical study and prediction of the physico-chemical properties of compounds of pharmaceutical interest and dyes. The main conclusions are summarized as follows:

i) The prediction and determination of some physico-chemical properties of some 2-pyridones. We also studied the keto-enol tautomerization of selected 2-pyridones through two reaction mechanisms.

ii) We were interested in the theoretical study of the effects of some types of bioisosteric replacement on the overall reactivity indices and lipophilicity of drug-type molecules and 1,2-dithiole-3-ones.

iii) Study of tautomerization on the lipophilicity of food dyes Sudan I and Sudan III. We conducted a quantum study on the tautomerization mechanism in different solvents. The in silico prediction of pharmacokinetic parameters (ADMET) was carried out via the PreADMET server. The theoretical study was carried out using different theoretical approaches, namely, conceptual DFT and NBO analysis. The quantum calculations B3LYP and M06-2X were carried out using the Gaussian 09W program, while the solvation effect was performed using the SMD model.

Keywords: Drug; Dye; Lipophilicity; Tautomers; Quanto-chemistry study; Conceptual DFT; Transition state; ADMET.