



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

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

M^{elle} BENTALEB Amira Sara

Sur le thème

Etude de l'activité antioxydante de nouveaux analogues de la coumarine 3-aryl-5 substituée

Soutenu publiquement le 22 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme KHBICHAT Naouel	Maître de Conférences B	ESSA-Tlemcen	Président
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur
Mme BELLIFA Khadidja	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Encadrant

Année Universitaire : 2021 ~ 2022

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

A la mémoire de **ma grand-mère**, A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand respect, et ma reconnaissance pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma réussite. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés ce jour et de partager ma joie. Tu es toujours présente dans mon cœur et mon esprit, et que ALLAH te garde dans son vaste paradis.

A la mémoire de mon **grand-père**, mes oncles « **Kamel** » et « **Hamid** » que ALLAH vous garde dans son vaste paradis.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié afin de me voir devenir ce que je suis. A toi **mon père**.

A **mon adorable mère** qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, qui a toujours été là dans mes moments de détresse.

A celle qui m'a toujours aidé, soutenue, encouragé, celle qui a toujours été présente pour moi et qui sait toujours comment procurer la joie. A **ma sœur**.

A mon cher frère, « **Esseddik** » pour son appui, son amour, son encouragement.

A mes chers frères, **Islem** et **Yassine** que Allah les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A **ma tante paternelle** et **mes tantes maternelle** pour leur amour, leur encouragement, leur soutien moral et leur motivation.

A mon autre moitié et au gardien de mes secrets, **ma cousine** et son **fils**.

A tous les membres de ma famille sans exception.

Sara

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier **ALLAH** de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour mener à terme ma formation de master et pouvoir réaliser ce mémoire.

L'étude de ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation moléculaire LATA2M » à l'Université A. Belkaid de Tlemcen.

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur **MEKELLECHE Sidi Mohamed**, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen. De vous, nous avons appris que le succès a une valeur et un sens, et à quel point le dévouement et la sincérité dans le travail peuvent être. Grand respect pour votre personne.

J'exprime mes profonds remerciements et ma vive reconnaissance à Madame **BELLIFA khadidja**, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, pour m'avoir encadré et dirigé avec une rigueur scientifique, pour ces précieux conseils, pour sa disponibilité, sa compréhension, sa patience, sa gentillesse incomparable. Je la remercie pour ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle m'a accordée pour réaliser ce travail.

Je tiens à témoigner ma gratitude à l'égard du Madame **KHEBICHAT Naouel**, Maitre de conférences à l'Ecole Supérieure en Sciences Appliquées de Tlemcen, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Grand et respectueux remerciement à Madame **BENCHOUK Wafaa**, Maitre de conférences à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances, pour ses encouragements durant ces deux ans de formation, pour sa gentillesse et pour l'honneur d'avoir accepté d'examiner et évaluer ce travail.

Sans oublier un remerciement particulier à tous les enseignants qui ont contribué à mon parcours d'étude.

Enfin, j'adresse mes sincères sentiments de gratitude et reconnaissance à **mes chers parents, ma sœur, mes frères, ma famille** et toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire

Liste des figures	X
Liste des tableaux	XI
Liste des abréviations	XII
Introduction Générale	01
Références	05
Chapitre I : Généralités-activité antioxydante et coumarines	
Introduction	06
I. Les radicaux libres	06
I.1. Définition	06
I.2. Les types des radicaux libres	06
I.3. Les principales espèces réactives de l'oxygène	07
I.4. Les sources espèces réactives de l'oxygène	09
II. Les antioxydants	10
II.1. Définition	10
II.2. Les antioxydants enzymatiques	11
II.3. Les antioxydants non-enzymatiques	12
II.4. Les tests de quantifications de l'activité antioxydante	15
III. Coumarines	16
III.1. Description	16
III.2. Les propriétés physico-chimiques	17
III.3. La biosynthèse des coumarines	17
III.4. La synthèse des coumarines	18
III.5. Classification des coumarines	18
III.6. Coumarines et leurs activités pharmacologiques	20
III.6.1. L'activité antioxydante des coumarines	20
III.6.2. L'activité anti-inflammatoire des coumarines	21
Références de chapitre I	22
Chapitre II : Synthèse bibliographique	
Synthèse bibliographique	24
Références de chapitre II	37
Chapitre III : Résultats et discussion	

Sommaire

Introduction	38
I.Méthodologie des calculs	39
II.Etude structurale	40
III.Etude théorique et thermochimique.....	43
III.1.Les mécanismes d'action antioxydante	43
III.2.Résultats et discussion	45
III.2.1.Evaluation de l'activité antioxydante des composés en phase gazeuse.....	45
III.2.2.Evaluation de l'activité antioxydante des composés dans les solvants.....	47
III.2.3.La distribution de spin et la spontanéité de la réaction.....	49
IV.Etude Docking moléculaire	52
IV.1.Description.....	52
IV.2.Les types du docking moléculaire	53
IV.3.Etape du docking	54
IV.4.Résultats et discussion	56
V.Etude ADMET et Drug-likness	60
Références de chapitre III.....	65
Conclusion Générale	68

La liste des figures

Figure I.1	formations des Espèces réactives de l'oxygène ROS.	07
Figure I.2	les différentes sources des ROS.	08
Figure I.3	les différents systèmes antioxydants.	09
Figure I.4	les étapes des réactions enzymatiques inhibitrices des ROS.	10
Figure I.5	la structure de la vitamine E.	11
Figure I.6	la structure de la vitamine C.	11
Figure I.7	la structure du glutathion.	13
Figure I.8	la structure de l'acide urique.	13
Figure I.9	réaction du test DPPH.	14
Figure I.10	la biosynthèse des coumarines.	16
Figure I.11	synthèse des coumarines par la condensation de Knoevenagel.	17
Figure II.1	les schémas des composés étudiés.	24
Figure II.2	les valeurs des descripteurs des composés étudiées Dans le méthanol.	25
Figure II.3	les structures des composés étudiés.	26
Figure II.4	les structures en 2D et 3D des composés 33 et 35.	26
Figure II.5	la structure du HMD.	27
Figure II.6	les structures des 18 dérivés étudiés.	28
Figure II.7	orientation de la 5f lié à la SLOX-1.	29
Figure II.8	Structures et numérotation des coumarines fusionnés étudiés.	30
Figure II.9	les structures des composés étudiés 3a-e.	32
Figure II.10	la structure des composés étudiés 4a-k.	33
Figure II.11	la structure des composés étudiés 3a-o.	33
Figure II.12	orientation de 4e lié à la SLOX-1.	34
Figure II.13	orientation de 3k lié à la SLOX-1.	34
Figure II.14	les structures des composés étudiés.	35
Figure II.15	résultats du docking moléculaire.	35
Figure II.16	les interactions du composé 5.	36
Figure II.17	les interactions du composé 10.	36
Schéma III.1	la structure de 5-HMPC et leurs dérivés conçus B-E.	37
Figure III.1	(a) la structure R-X, (b) la géométrie optimisé, (c) la superposition	39
Figure III.2	corrélation linéaire entre les longueurs de liaisons.	40
Figure III.3	corrélation linéaire entre les angles de liaisons.	41
Figure III.4.a	la distribution de la densité de spin dans la phase gaz	50

La liste des figures

Figure III.4.b	la distribution de la densité de spin dans le toluène des composés A-E.	50
Figure III.4.c	la distribution de la densité de spin dans l'éthanoate de pentyl A-E.	51
Figure III.4.d	la distribution de la densité de spin dans l'eau des composés A-E.	51
Figure III.5	les étapes du docking moléculaire.	54
Figure III.6	les structure en 3D des enzymes SLOX-1 et 5-LOX.	55
Figure III.7	le diagramme en 2D des interactions du site actif des enzymes.	56
Figure III.8	La représentation en 2D et en 3D pour le docking du composé A.	57
Figure III.9	La représentation en 2D et en 3D pour le docking du composé D.	58
Figure III.10	La représentation en 2D et en 3D pour le docking du composé A.	59
Figure III.11	La représentation en 2D et en 3D pour le docking du composé C.	59
Figure III.12	les différentes règles du Drug-likeness et leurs critères.	61

La liste des tableaux

Tableau I.1	les différentes classes des composés phénoliques.	13
Tableau I.2	les propriétés physico-chimiques des coumarines.	17
Tableau I.3	les structures des coumarines simples.	18
Tableau I.4	les structures des coumarines Furanocoumarines.	19
Tableau I.5	les structures des coumarines Pyranocoumarines.	19
Tableau II.1	les résultats des propriétés Druglikness.	29
Tableau II.2	les valeurs BDE calculées des composés étudiés.	30
Tableau II.3	les valeurs d'IP et PDE calculées des composés étudiés.	31
Tableau II.4	les valeurs de PA et ETE calculées des composés étudiés.	31
Tableau II.5	Paramètres thermodynamiques pour les dérivés 3a-e.	32
Tableau III.1.a	longueurs de liaisons (\AA) du composé 5-HMPC.	41
Tableau III.1.b	angles de liaisons ($^{\circ}$) du composé 5-HMPC.	42
Tableau III.2	Les valeurs des enthalpies standards et des $\Delta H_{\text{solv}}^{\circ}$	44
Tableau III.3	Descripteurs thermochimiques en phase gazeuse.	45
Tableau III.4	Descripteurs thermochimiques dans le toluène.	47
Tableau III.5	Descripteurs thermochimiques dans éthanoate de pentyl	47
Tableau III.6	Descripteurs thermochimiques dans l'eau.	47
Tableau III.7	ΔG (kcal/mol) pour la réaction 1	51
Tableau III.8	ΔG (kcal/mol) pour la réaction 2.	52
Tableau III.9	les dimensions de la boîte de grille des deux enzymes.	56
Tableau III.10	les résultats du docking avec SLOX-1.	57
Tableau III.11	les résultats du docking avec 5-LOX.	58
Tableau III.12	les SMILES des composés A-E.	62
Tableau III.13	les propriétés physico-chimiques des composés A-E.	62
Tableau III.14	le lipophile et la solubilité des composés A-E.	62
Tableau III.15	les propriétés pharmacocinétiques des composés A-E.	63
Tableau III.16	vérification des règles Drug-likness pour les composés A-E.	64

Liste des abréviations

AAPH	2,2-azobis (2-amidinopropane) dihydrochlorure AAPH.
B3LYP	Becke-3-paramètres-lee-yang-parr.
BDE	Bond dissociation enthalpy.
CAT	Catalase.
CPCM	Conduction polarizable continuum model.
DFT	La théorie de la fonctionnelle de densité.
DPPH[•]	Radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.
ETE	Electron transfer enthalpy.
GA	Algorithme génétique.
GPX	Glutathion peroxydase.
GSH	Glutathion.
HAT	Hydrogen atom transfer.
HF	Hartree Fock.
IP	Ionization potential.
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity.
PA	Proton affinity.
PDE	Proton Dissociation Enthalpie.
ROS	Reactive oxygen species.
RNS	Reactive nitrogen species.
RAF	Radical adduct formation.
SET	Single Electron transfer.
SET-PT	Single Electron transfer – proton transfer.
SPLET	Sequentiel proton loss electron transfer.
SLOX-1	Lipoxygénase de soja.
SMD	Solvation model based on density.
SOD	Superoxyde dismutase.
TRAP	Original total radical trapping antioxydant parameter.
UV	Ultra-violet.
5-LOX	5-Lipoxygénase.

Introduction Générale

Introduction générale

Les radicaux libres sont présents dans tous les organismes vivants, où ils sont nécessaires à l'exécution d'une fonction importante et spécifique de la vie cellulaire, mais ils sont étroitement liés à un grand nombre de syndromes physiologiques tels que le cancer, les troubles cardiovasculaires et l'athérosclérose, ainsi qu'à des syndromes neurologiques tels que ceux d'Alzheimer et de Parkinson. Ces relations sont observées avec l'augmentation de la concentration de radicaux libres due au déséquilibre entre la production et la consommation de ces radicaux, cette condition est connue sous le nom de stress oxydatif [1].

Le stress oxydatif a été défini initialement par Sies en 1985 [2], comme une perturbation de l'équilibre pro oxydant-antioxydant en faveur du premier conduisant à des dommages potentiels [3]. C'est un déséquilibre entre la production des radicaux libres et les défenses antioxydantes [4].

Les radicaux libres peuvent être définis comme toute espèce chimique contenant des électrons non appariés, qui augmentent la réactivité chimique d'un atome ou d'une molécule [4].

Ils peuvent être des espèces réactives de l'oxygène (ROS), puisque le radical est dans un atome d'oxygène comme l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (HO^{\bullet}), ou pourrait être une espèce de carbone réactif (RCS) où le radical est dans un atome de carbone tel que $\bullet CH(OH)CH_3$, ou des espèces réactives dérivées de l'azote (RNS) comme le monoxyde de l'azote (ON) et l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}) [1].

Un antioxydant est une substance qui contribue à réduire la gravité du stress oxydatif, soit en formant un radical moins actif, soit en arrêtant la réaction en chaîne des radicaux libres sur des substrats tels que les protéines, les lipides, les glucides ou l'ADN. Une série d'antioxydants sont actifs dans l'organisme, notamment des antioxydants enzymatiques (endogènes) et non enzymatiques (principalement apportés par l'alimentation) [5]. Tous peuvent être des antioxydants intracellulaires ou extracellulaires. Les enzymes antioxydantes comprennent le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPX). Les antioxydants non enzymatiques comprennent une variété d'inhibiteurs de radicaux libres tels que les vitamines, les flavonoïdes, les thiols et les micronutriments (fer, cuivre, zinc, sélénium, manganèse), qui agissent comme des cofacteurs enzymatiques. L'efficacité du système antioxydant dépend des apports nutritionnels et de la production endogène d'enzymes antioxydantes, qui peut être modifiée par l'exercice, l'entraînement, la nutrition et le vieillissement [6].

Introduction générale

Plusieurs composés naturels ayant des propriétés antioxydantes ont démontré une capacité à réduire l'effet nocif causé par les espèces réactives dans les systèmes biologiques par la capture et l'inactivation de ces substances réactives et potentiellement nuisibles. Cela pourrait être accompli par des molécules ayant certaines caractéristiques chimiques favorables, y compris **les coumarines** naturels ou chimiquement modifiés sont des composés prometteurs comme source potentielle d'antioxydants exogènes [7].

Les coumarines constituent un vaste groupe de composés naturels essentiellement présents dans les plantes vertes. Comme des substitutions peuvent se produire à n'importe lequel des six sites disponibles de leur fraction moléculaire de base (1,2-benzopyrone), ces composés sont extrêmement variables dans leur structure. Cette diversité structurelle conduit à des composés présentant de multiples propriétés biologiques qui favorisent la santé humaine et aident à réduire le risque de maladies [8].

De nombreuses coumarines naturelles et synthétiques ont récemment attiré beaucoup d'attention en raison de leurs vastes activités pharmacologiques, notamment antibactériennes, anti-thrombotiques et vasodilatatrices, anti-inflammatoire, antimutagènes, inhibition de la lipoxigénase et de la cyclooxygénase [9], piégeage des espèces réactives de l'oxygène et anti-tumorales, qui semblent être basées sur le noyau coumarine. De nombreux dérivés de la coumarine ont une capacité particulière à piéger les radicaux libres des espèces réactives de l'oxygène (ROS), tels que les radicaux hydroxyles, les radicaux superoxydes ou l'acide hypochloreux, et à influencer les processus impliquant des lésions dues aux radicaux libres. De plus, ils inhibent la peroxydation lipidique [10].

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité antioxydante de nouveaux analogues de la coumarine 3-aryl-5-substituée, en se basant sur l'hypothèse « la substitution des anneaux phénoliques en position ortho du OH phénolique par des groupements donneurs évolue le pouvoir antioxydant des composés » [11].

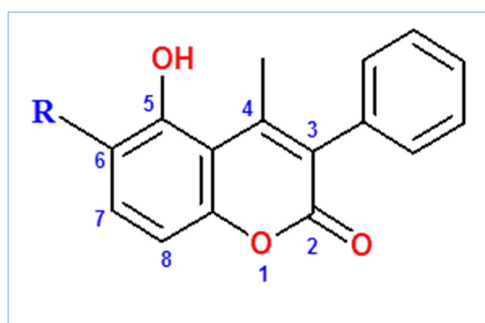


Schéma: structure du 5-hydroxy-4-méthyl-3-phényl-chromen-2-one (5-HMPC).

Introduction générale

Pour l'étude de l'activité de piégeage des radicaux libres de ces nouveaux dérivés trois mécanismes sont envisagés, en l'occurrence, **HAT** (Hydrogen Atom Transfer), **SPLET** (Sequentiel Proton Loss Electron Transfer) et **SET-PT** (Single Electron Transfer – Proton Transfer). Ensuite, nous avons effectué une simulation docking moléculaire afin de vérifier le pouvoir antioxydant et l'activité anti-inflammatoire des composés étudiés. Enfin, nous avons déterminé les règles DrugLikness et prédire les propriétés pharmacocinétiques ADME pour les nouveaux analogues.

Le manuscrit de ce mémoire divise en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre nous présentons des généralités sur les radicaux libres, les antioxydants et leurs différents types, les coumarines et leurs activités antioxydante et anti-inflammatoire.
- Dans le deuxième chapitre nous présentons un abrégé synthèse bibliographique des études théoriques publiées durant les sept dernières années sur l'activité antioxydante et anti-inflammatoire de coumarines.
- Dans le troisième chapitre nous exposons les différentes méthodes et outils de calculs utilisés dans cette étude ainsi les résultats et la discussion de ces résultats, et nous terminerons par une conclusion générale.

Références de l' introduction

- [1] A. Couttolenc, Á. Díaz-Porras, C. Espinoza, M. E. Medina, et Á. Trigos, « On the primary and secondary antioxidant activity from hydroxy-methylcoumarins: experimental and theoretical studies », *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 33, n° 1. 2020. **doi: 10.1002/poc.4025.**
- [2] « Halliwell, B. B., & Poulsen, H. E. (2006). Oxidative stress. In Cigarette smoke and oxidative stress (pp. 1-4). Springer, Berlin, Heidelberg. »
- [3] H. Sies, C. Berndt, et D. P. Jones, « Oxidative Stress », p. 37, 2017.
- [4] D. J. Betteridge, « What Is Oxidative Stress? », *OXIDATIVE STRESS*, p. 6.
- [5] J. Finaud, G. Lac, et E. Filaire, « Oxidative Stress: Relationship with Exercise and Training », *Sports Med.*, vol. 36, n° 4, p. 327-358, 2006. **doi: 10.2165/00007256-200636040-00004.**
- [6] G. J. Burton et E. Jauniaux, « Oxidative stress », *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 25, n° 3, p. 287-299, 2011, **doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.**
- [7] G. B. Bubols, « The Antioxidant Activity of Coumarins and Flavonoids », p. 17.
- [8] A. Beillerot, J.-C. R. Domínguez, G. Kirsch, et D. Bagrel, « Synthesis and protective effects of coumarin derivatives against oxidative stress induced by doxorubicin », *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 18, n° 3, p. 1102-1105. 2008. **doi: 10.1016/j.bmcl.2007.12.004.**
- [9] C. A. Kontogiorgis, K. Savvoglou, et D. J. Hadjipavlou-Litina, « Antiinflammatory and antioxidant evaluation of novel coumarin derivatives », *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 21, n° 1, p. 21-29, 2006, **doi: 10.1080/14756360500323022.**
- [10] « Patel Rajesh, M., & Patel Natvar, J. (2011). In vitro antioxidant activity of coumarin compounds by DPPH, Super oxide and nitric oxide free radical scavenging methods. Journal of advanced pharmacy education & research, 1, 52-68. »
- [11] J.-J. Zhu et J.-G. Jiang, « Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure-Activity Relationships », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 62, n° 14, p. 1701073, 2018, **doi: 10.1002/mnfr.201701073.**

Chapitre I

Généralités-activité antioxydante et coumarines

Introduction

Au cours des dernières décennies, Gerschman et al. [1] ont démontré que l'oxygène est indispensable à la vie, mais présente également une toxicité pour l'organisme.

L'oxygène diatomique joue un rôle essentiel dans le métabolisme aérobie comme accepteur d'électrons. Il forme des espèces partiellement réduite (les espèces réactive de l'oxygène ROS), ces espèces sont très utiles pour l'organisme à des doses raisonnables. Cependant, si la production de ces radicaux dépasse les capacités de défenses des tissus. Cela implique des dégâts cellulaires important via le déclenchement des cassures et mutations au sein de l'ADN, modifications des structures protéiques, changement de conformations, des membranes vont perdre leurs fonctions biologiques.....etc. Tout ceci va contribuer un déséquilibre entre la formation des radicaux libres et la capacité de défense de l'organisme (les antioxydants), ce qui va conduire à l'appariations de diverses pathologies chez l'individu.

I. Les radicaux libres

Un radical libre est une entité chimique (atome, molécule ou anion) caractérisé par un ou plusieurs électrons célibataires (non apparié) au niveau de leur orbitale externe, ce qui leur donne une configuration très instable [2]. Par nature, ce sont des espèces très réactives qui cherchent à trouver leur stabilité en se liant avec des molécules donneuses d'électrons, ça peut être un acide nucléique comme l'ADN, des acides aminés qui constituent nos protéines cellulaires ou encore les acides gras polyinsaturés qui forment les membranes de nos cellules [3].

I.1. Les types de radicaux libres

On distingue deux types de radicaux libres :

- ❖ **Espèces réactives de l'azote RNS** (Reactive Nitrogen Species), ce sont des espèces dérivées de l'azote. On peut citer le monoxyde de l'azote (ON), oxyde nitrique(**NO•**), trioxyde de nitrogène (**N₂ O₃**) et peroxydinitrite (**ONOO⁻**) [4].

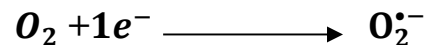
- ❖ **Espèces réactives de l'oxygène ROS** (Reactive Oxygen Species), ce sont des espèces dérivant de la réduction monovalente de l'oxygène. Les ROS qui sont présents sous forme de radicaux sont divisés en deux catégories [5]:

- **Radicaux libres inorganiques ou primaires** qui ont un rôle physiologique très important. Ils proviennent de la réduction directe de l'oxygène, telle que l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (HO^{\bullet}) [5].
- **Radicaux libres organiques ou secondaires.** Ils sont formés indirectement par la réaction des radicaux primaires et les biomolécules (les protéines, les lipides, les glucides...). Ils sont moins toxiques et moins réactifs que les primaires. On peut citer les radicaux peroxyde (ROO^{\bullet}) et alkoxyde (RO^{\bullet}) [6].
- **Espèces réactives de l'oxygène non radicalaires,** ce sont des dérivés actifs de l'oxygène qui ne possédant pas d'électrons célibataires, tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux ($HClO$), l'ozone (O_3) et l'oxygène singulet (1O_2) [6].

I. 2. Les principales espèces réactives de l'oxygène

❖ L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$

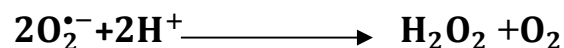
L'anion $O_2^{\bullet-}$ est un radical chargé négativement produit par la réduction monoélectronique du dioxygène lors de la respiration mitochondriale, selon la réaction suivante [7]:



Cet anion possède une réactivité très faible, mais elle va conduire à la formation de nombreuses espèces très réactives.

❖ Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2

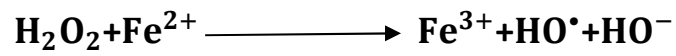
Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (ou l'eau oxygénée) est un oxydant très puissant et possède une toxicité importante pour l'organisme, il est produit lors de la dismutation enzymatique du $O_2^{\bullet-}$ par le superoxyde dismutase SOD, selon la réaction suivante [7]:



❖ Le radical hydroxyle HO^{\bullet}

Les radicaux hydroxyles sont considérés comme les espèces les plus réactives et les plus toxiques biologiquement, ils sont formés par plusieurs manières [2]:

- Soit par la réduction du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en présence des métaux de transition (comme Fe^{2+} ou Cu^+), selon la réaction de Fenton :



- Soit par l'interaction de l'anion peroxyde $O_2^{\bullet-}$ et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , selon la réaction d'Haber et Weiss :

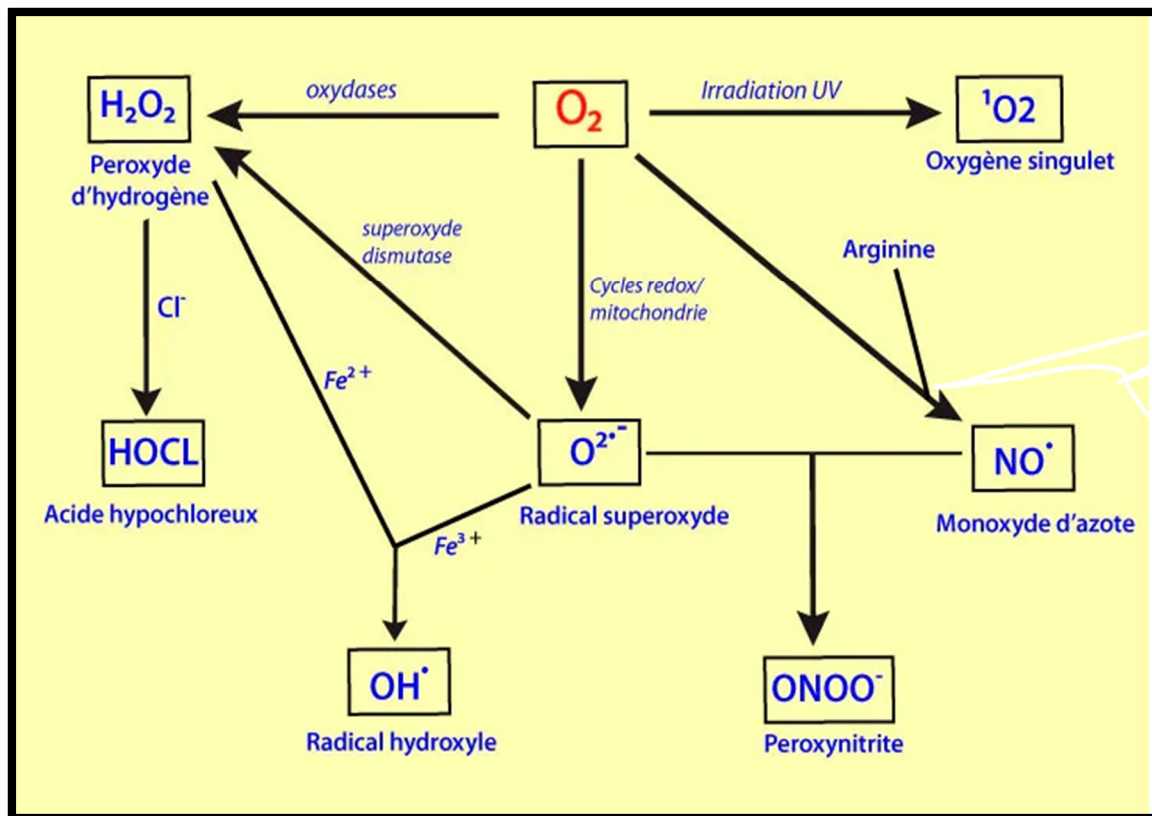
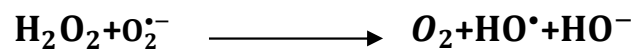


Figure I.1: Formation des espèces réactives de l'oxygène ROS

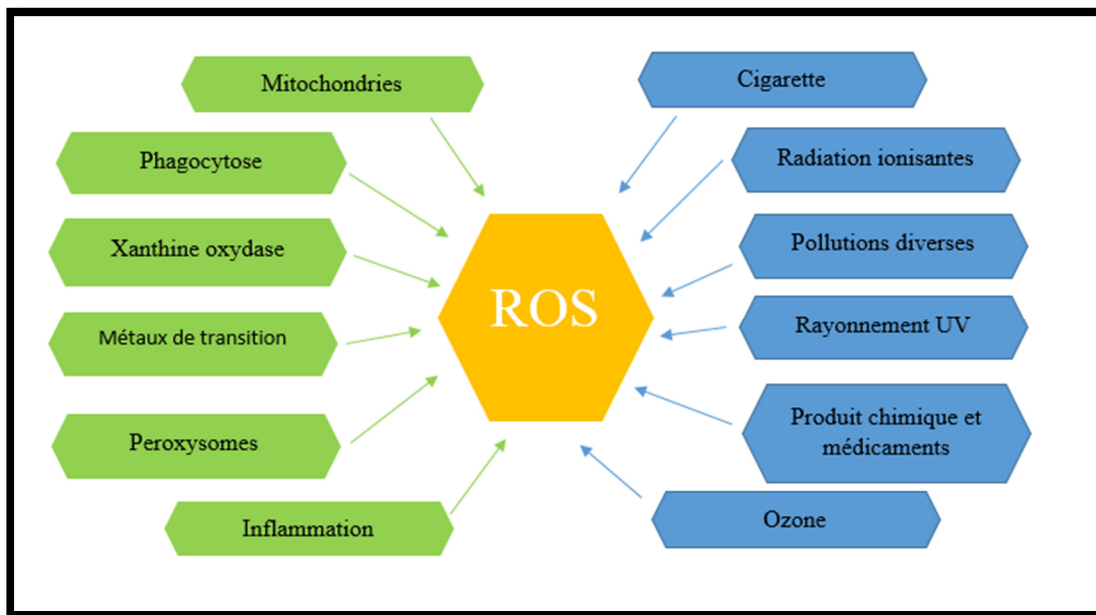
I. 3. Les sources des espèces réactives de l'oxygène

3.1-origine endogène

La principale source endogène des ROS est la respiration mitochondriale, lors de laquelle plus de 80% de l'oxygène est réduit en eau H_2O , alors qu'une proportion d' O_2 est transformée en ROS tels que l'anion superoxyde qui va former les espèces très réactives (HO^\bullet , H_2O_2 ,.....). Ils existent d'autres sources endogènes d' $O_2^{\bullet-}$ telle que la réduction des oxydases solubles (la xanthine oxydase, la NADPH oxydase...ect) et l'oxydation des petits molécules telle que la dopamine, les flavines, et les hydroquinones [8].

3.2-origine exogène

La production des ROS peut également provenir des sources exogènes, telle que la pollution de l'environnement, les rayonnements ionisantes, les radiations UV, la consommation d'alcool, tabagisme, et de certaines drogues et médicaments [8].



FigureI.2 : les différentes sources des ROS

II. Les antioxydants

Les antioxydants (ou anti-oxygènes) sont les systèmes de défenses que l'organisme vivants les utiliser pour se protéger contre les dégâts causés par le stress oxydatif [9].

Les antioxydants sont définis comme toutes substances capables à concentration faible, de prévenir ou inhibe considérablement la production des radicaux libres. En effet, elles possèdent un pouvoir réducteur par sa capacité de transmettre ses électrons à un oxydant afin de le rendre plus stable donc moins réactif [10].

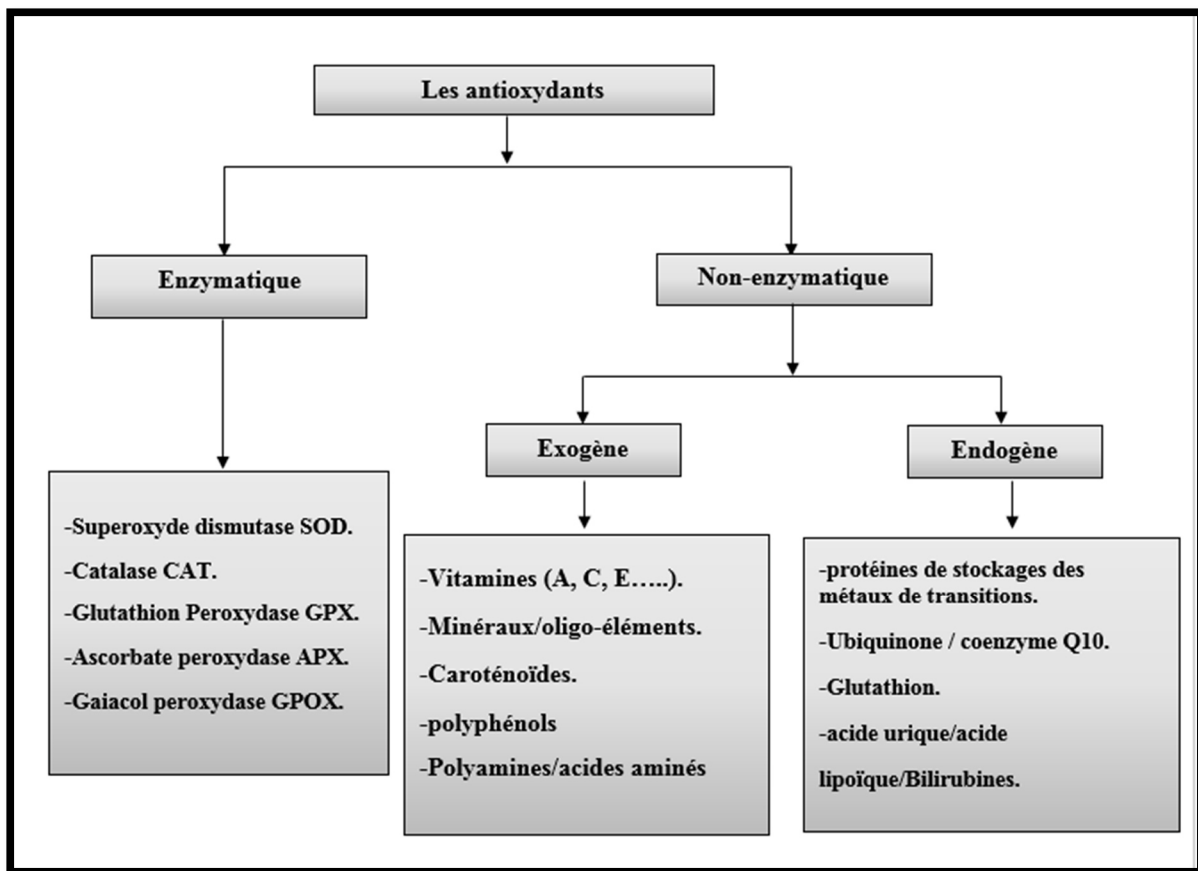


Figure I.3 : les différents systèmes antioxydants

- Deux catégories de systèmes de défenses ont été mises en évidence :

II. 1 Les antioxydants enzymatiques

Ce sont des enzymes de faibles poids moléculaires, élaboré par les cellules de notre corps. Ils sont considérés comme la première ligne de défense contre les effets délétères de l'oxygène et ses dérivés. Ces enzymes permettent de transformer les radicaux libres en eau et en oxygène moléculaires [11].

- On distingue principalement trois enzymes :

❖ Le superoxyde dismutase SOD

Le superoxyde dismutase est une métalloprotéine qui inhibe la production de l'anion superoxyde par une réaction de dismutation.

On trouve deux formes du superoxyde dismutase, la forme cytoplasmique qui utilise les ions Zinc et cuivre comme cofacteur (CuZnSOD). Et la deuxième, c'est la mitochondriale qui prend comme cofacteur le manganèse (MnSOD) [12].

❖ Catalase CAT

La catalase est une enzyme qui accélérer la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Elle est constituée de quatre chaînes polypeptidiques, contenant chacune un groupe hémique. La catalase est largement localisée dans les cellules de peroxysomes [12].

❖ La glutathion peroxydase GPX

La glutathion peroxydase est une enzyme qui élimine et empêche la production des radicaux libres qui vont attaquer et détruire l'acide nucléique l'ADN, et plus précisément les hydroperoxydes organiques et lipidiques de types ROOH [13].

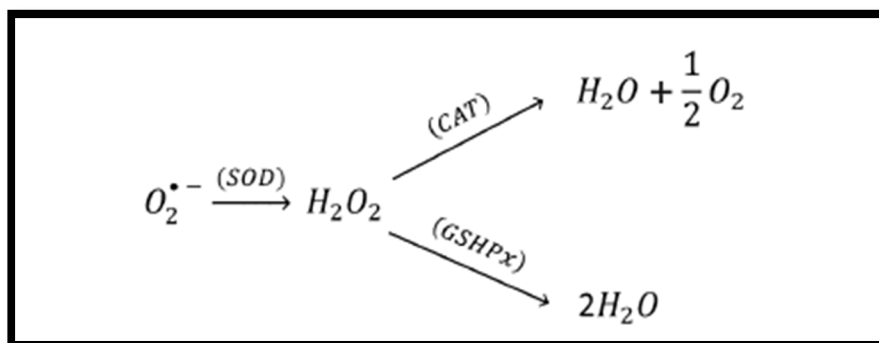


Figure I.4 : les étapes des réactions enzymatiques inhibitrices des ROS

III. 2 les antioxydants non-enzymatiques

Les antioxydants non-enzymatiques sont des substances qui agissent principalement en piégeant les radicaux libres, ils sont considérés comme la deuxième ligne de défense contre le stress oxydatif.

Ils sont divisés en deux types, les antioxydants exogènes qui sont apportés par l'alimentation, telle que les vitamines, les caroténoïdes, les polyphénols...etc, et les antioxydants endogènes qui sont synthétisés par l'organisme parmi lesquels on peut citer l'acide urique, le glutathion, l'ubiquinone...etc. [14]

❖ Vitamine E (α -tocophérol)

La vitamine E est un antioxydant efficace soluble dans les lipides qui interrompt la chaîne de propagation radicalaire pendant la peroxydation des lipides dans plusieurs cellules et dans diverses particules lipidiques, y compris les lipoprotéines de faible densité (LDL), il assure l'inhibition des radicaux peroxyde lipidiques ($LOO\cdot$) [15].

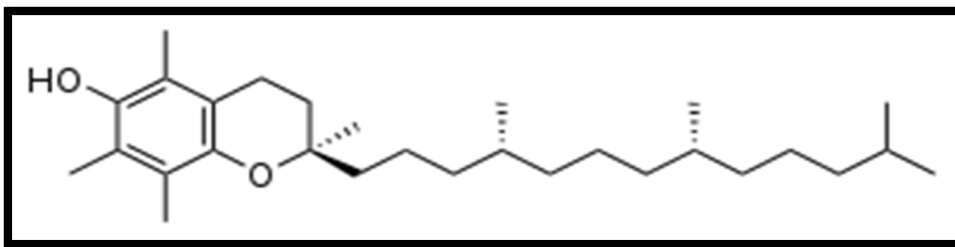
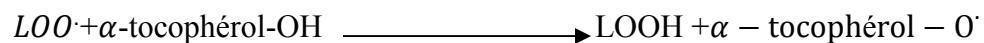


Figure I.5: la structure de la vitamine E.

❖ Vitamine C

La vitamine C ou l'acide ascorbique est un antioxydant hydrosoluble et un agent réducteur très puissant, qui agit en protégeant contre les espèces réactives de l'oxygène, spécialement l'ion superoxyde O_2^- et la peroxy-nitrite $ONOO^-$ [16].

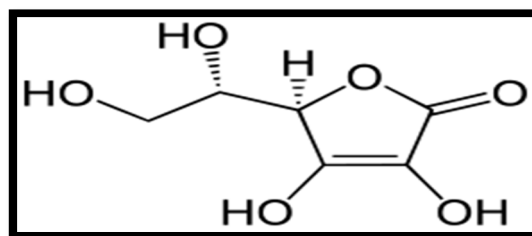


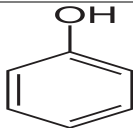
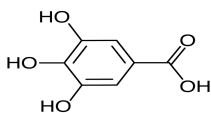
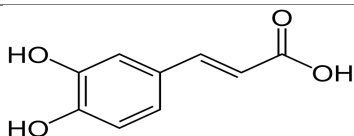
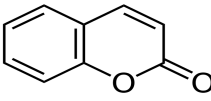
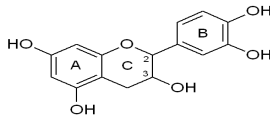
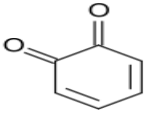
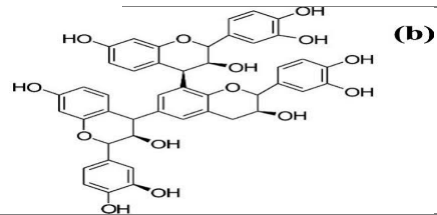
Figure I.6: la structure de la vitamine C.

❖ Polyphénols

Les polyphénols sont des composés du métabolisme secondaire des plants, se particularisés par la présence d'un ou plusieurs cycle benzénique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyle libre.

Les polyphénols comprennent un grand nombre de substances naturelles d'origine végétale, ils possèdent des propriétés antioxydantes in vitro, provenir de leurs forte réactivité en tant que donneur de l'hydrogène ou d'électrons, de la capacité du radical dérivé du polyphénol à stabiliser et délocaliser l'électron non appariés et de leurs capacité à chélater les ions de métaux de transition (fin de réaction de Fenton) [17].

Tableau 1 : les différentes classes des composés phénoliques.

Nombre de carbone	Classe phénolique	Exemple	Structure de base
C_6	Les phénols simples	phénol	
$C_6 - C_1$	Les acides phénols dérivés de l'acide benzoïque	Acide gallique	
$C_6 - C_3$	Les acides phénols dérivés de l'acide cinnamique	Acide caféique	
		Coumarines	
$C_6 - C_3 - C_6$	Les flavonoïdes	Quercétine	
C_6	Les quinones	1,2benzoquinone	
$(C_6 - C_1)n$	Les tanins	Tanin condensé	

❖ **Glutathion GSH**

Glutathion est le principal tripeptide naturel de faible poids moléculaire, contenant du thiol présent dans la plus part des cellules des êtres vivants.

La glutathion est un antioxydant qui assure l'élimination du radical peroxyde et l'oxygène singulet, soit directement ou par catalyse enzymatique. GSH est le cofacteur de nombreux antioxydants enzymatiques tels que GPX [13].

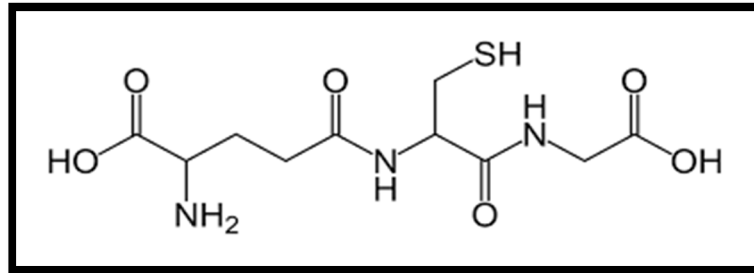


Figure I.7: la structure du glutathion.

❖ **Acide urique**

L'acide urique est l'un des composés organique, qui est généré pendant le métabolisme des urines. UA est un antioxydant hydrophile, il agit en piégeant l'oxygène singulet, les radicaux peroxyde, l'ozone et l'acide hypochloreux [18].

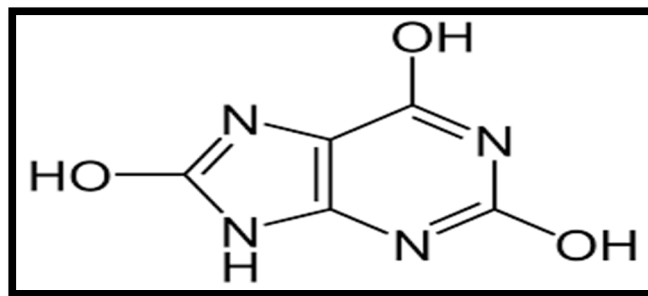


Figure I.8: la structure de l'acide urique.

❖ **Oligo-élément**

Les oligo-éléments ou les métaux de transitions telle que le Sélénium (qui participe à la constitution de l'enzyme GPX), le cuivre et le zinc (qui font partie du site actif de l'enzyme SOD) ne possèdent pas à proprement d'activité antioxydante, mais ils jouent un rôle capital dans les réactions enzymatiques qui empêchent la production des ROS [19].

III. Les tests de quantifications de l'activité antioxydante

Il existe un grand nombre de méthodes de détermination de la capacité antioxydante, parmi lesquelles on peut citer :

❖ Test DPPH

Le test DPPH est décrit comme une méthode simple, pratique et précis pour mesurer expérimentalement la capacité des différents composés qui agir au tant que piègeurs de radicaux libres ou de donneur d'hydrogène et d'évaluer l'activité antioxydante généralement des composés phénoliques. Cette méthode a été mise au point par Blois, Brand Williams et al en 1958, elle est basée sur la réduction du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [20].

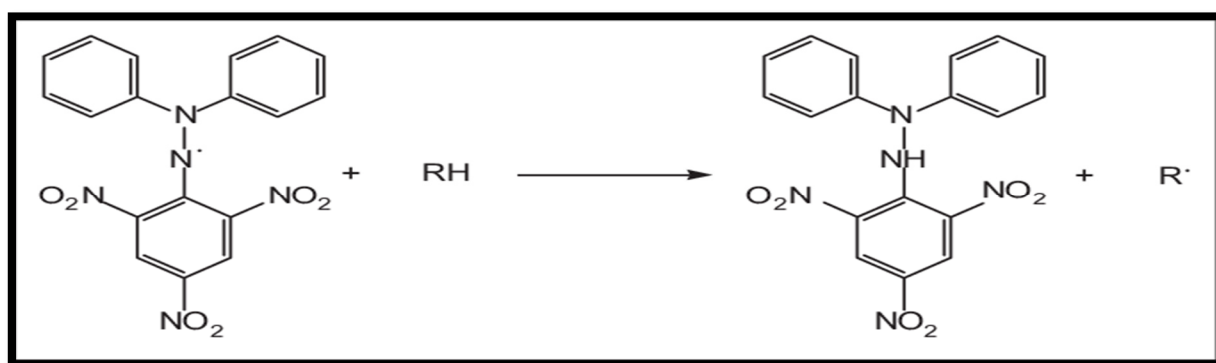


Figure I.9 : réaction du test DPPH.

❖ Test ORAC

Le test ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est une méthode de quantification de capacité antioxydante, il a été développé par Cao et Prior en 1998. Cette méthode est basée sur l'inhibition de l'oxydation induit par les radicaux peroxyde $\text{HOO}\cdot$, qui peut être détecté comme une perte de l'intensité de fluorescence [21].

❖ Test TRAP

Le test TRAP (The original total Radical trapping antioxidant parameter), cette méthode a été développée en 1985 par Wayner et al. Leur test est basé sur la mesure de la consommation d'oxygène pendant une réaction de peroxydation lipidique contrôlée induit par la décomposition thermique d'un composé azoïque. Le test TRAP utilise les radicaux peroxyde générés par le 2,2-azobis (2-amidinopropane) dihydrochlorure (AAPH) comme initiateur de la génération de radicaux libres [21].

IV. Les coumarines

Les coumarines tirent leur nom de « Coumarou », nom vernaculaire de la fève tonka, dont la Coumarine a été isolée en 1820 pour la première fois.

Les coumarines (2H-1-benzopyran-2-one) font partie d'une grande classe de substances phénoliques présentes dans les plantes, dont la structure comporte le cycle benzène et α -pyrone fusionnés, résultant de la lactonisation de l'acide ortho-hydroxy- cis cinnamique [22].

Elles sont présent naturellement dans un grand nombre de plants notamment en forte concentration dans la fève tonka (ou fruit gaïac de Cayenne). Elle est également présente en grand quantités dans l'herbe de vanille, le mélilot, la cannelle de chine, les feuilles de maïs, la lavande, dans les extraits de *Justicia Pectoralis* et d'un grand nombre de cerisiers à fleurs. Certaines espèces de la famille des Apiaceae étaient riches en coumarine [23].



Justicia Pectoralis



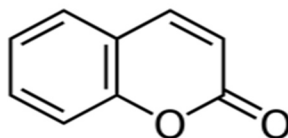
cerisiers à fleurs



Fève tonka



Vanille



Cannelle



Lavande



Feuilles de maïs



Mélilot

Les coumarines ont été largement utilisées pour la prévention et le traitement de nombreuses maladies, elles possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses, antivirales et anticoagulantes...ect. Elles ont donc un excellent potentiel pharmaceutique. Plusieurs revues récentes résument l'application des coumarines, en particulier en ce qui concerne leurs propriétés antioxydantes. Les coumarines ont une structure variable, en raison des différents types de substitutions dans leur structure de base, ce qui peut influencer leur activité biologique [24].

❖ Les propriétés physico-chimiques

Les différentes propriétés physico-chimiques des coumarines sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : les propriétés physico-chimiques des coumarines

La formule brute	$C_9H_6O_2$
La masse molaire	146.1427 g/mol
La masse volumique	0.94 g/cm ³
T° d'ébullition	301.7 °C
T° de fusion	69 à 71 °C
Pression de vapeur saturante	0.13 kPa à 106 °C
Log P	1.39
Hydrosolubilité	Faible
Solubilité	Soluble dans les alcools et les solvants organiques
Cristallographie	Cristal blanc de forme orthorhombique

❖ La biosynthèse des coumarines

Les coumarines sont issues du métabolisme de la phénylalanine via un acide cinnamique .la particularité de cette biosynthèse est l'hydroxylation en ortho du chaînon tricarboné, suit par l'isomérisation photo catalysée de la double liaison, ensuite lactonisation [25].

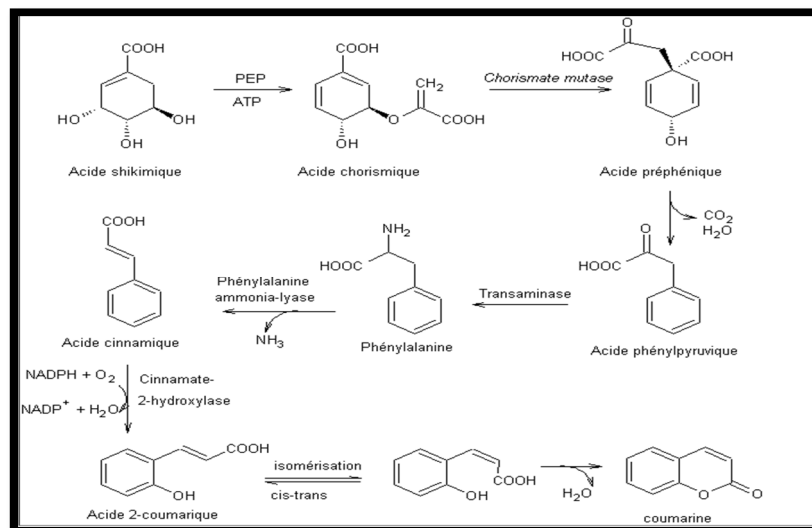


Figure 10 : la biosynthèse des coumarines.

❖ La synthèse des coumarines

La coumarine peut être synthétisée par plusieurs méthodes telle que :

- Le réarrangement de Claisen.
- La réaction de Perchman.
- La condensation de Knoevenagel.
- Réaction de Wittig.

Parmi toutes les méthodes la condensation de Knoevenagel est la plus simple et plus importante pour la synthèse des dérivés de la coumarine [26]

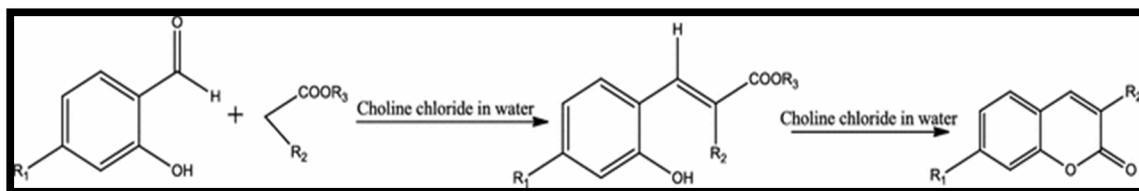


Figure I.11 : synthèse des coumarines par la condensation de Knoevenagel.

❖ Classification des coumarines

Les coumarines sont classées principalement en quatre types en fonction de leurs structures chimiques.

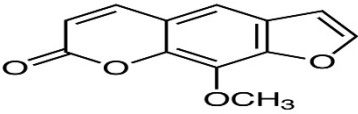
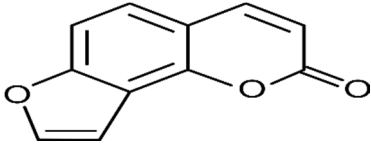
➤ Les coumarines simples

Les coumarines simples sont les dérivés hydroxylés, alcoxylés et alkyles du composé mère (2H-1-benzopyran-2-one), ce sont les plus répandues dans le règne végétal possèdent des substitutions OH et OHCH₃ [27].

Structure de base	Exemple	structure
	Esculétine	
	ostruthin	
	Umbelliferone	

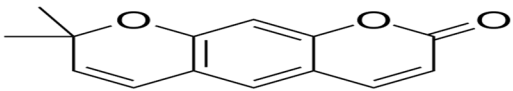
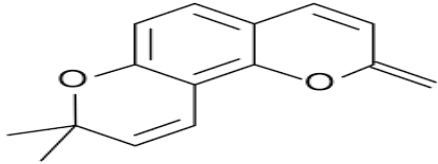
➤ **Furanocoumarines**

Les Furanocoumarines contiennent un cycle à cinq chaînons (furane) attaché au noyau coumarine, et ils sont divisés en furanocoumarines linéaires et angulaires [28].

Structure de base	Exemple	structure
Linéaire	Xathotoxine Ou Méthoxalène	
Angulaire	Angélicine Ou Isopsoralène	

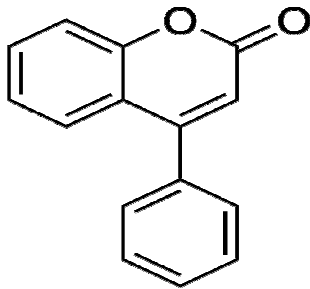
➤ **Pyranocoumarines**

Les Pyranocoumarines se composent d'un hétérocycle pyrane lié à la coumarine, se divisent en deux types linéaire et angulaire [28].

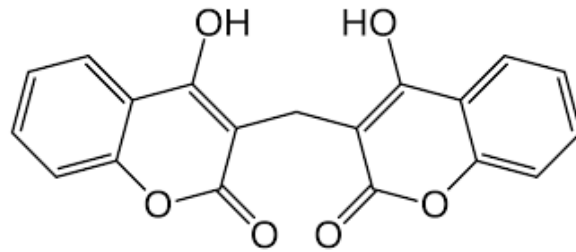
Structure de base	Exemple	structure
Linéaire	Xanthyletin	
Angulaire	Séséline	

➤ **Autres coumarines**

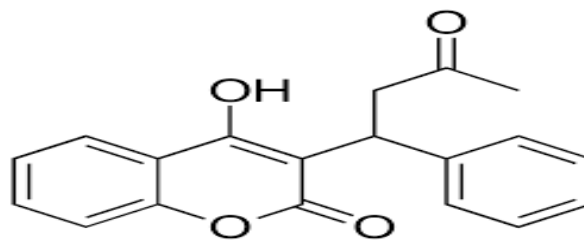
Les autres coumarines telle que les dicoumarines, les isocoumarines, et autre sont substituée par un phényle, hydroxyle, et isopentényle en position C-3 ou C-4 du cycle α -pyrone [22].



Phénylcoumarine



dicoumarol



Warfine

❖ **Coumarines et leurs activités pharmacologiques**

Les coumarines forment une classe élite de composés, qui présentent une diverses activités thérapeutiques, y a compris les antioxydants, les anti-inflammatoires, anticancéreux, antiviraux, antituberculeux, et antimicrobiennes. [29]

➤ **L'activité antioxydant des coumarines**

De nombreuses études ont été montré que l'un des principaux activités pharmacologiques des coumarines et ses dérivés est l'élimination des radicaux libres de l'oxygène en excès in vivo. Cette activité antioxydante peut comprendre différents mécanismes moléculaires, et elle est probablement liée à leur analogie structurelle. La position et le type du substituants attaché au cycle aromatique des molécules de coumarine ont une grande influence sur l'activité antioxydante de ces composés [30].

Les hydroxyle-coumarines, en particulier les 4-hydroxycoumarines, ont un effet important sur la formation et le piégeage des ROS. La littérature a montré que l'efficacité antioxydante des hydroxylcoumarines était principalement due au groupe hydroxyle, qui était un puissant donneur d'hydrogène pour les accepteurs de radicaux libres en raison de la délocalisation des électrons à travers la molécule [22].

➤ **L'activité anti-inflammatoire des coumarines**

L'inflammation est un processus physiologique qui se produit lorsque l'organisme subit une agression chimique, toxique, microbienne ou traumatique...etc.

La réponse inflammatoire peut être contrôlée en éliminant les inducteurs, en bloquant les capteurs, en inhibant les médiateurs, ou en agissant directement sur les tissus cibles.

Cependant, si l'inducteur n'est pas éliminé en raison des états pathologiques telles que l'Alzheimer, l'asthme, l'athérosclérose, sclérose en plaques, arthrose, polyarthrites, rhumatoïde, diabète, infection bactérienne ou virale...etc, un traitement à long durée est nécessaire, pour contrôler l'inflammation en utilisant des agents anti-inflammatoires.

Un grand nombre de composés chimiques dérivés de plusieurs groupes de noyaux hétérocycliques sont signalés comme inhibiteurs du processus inflammatoire. Parmi ces composés les analogues de la coumarine qui constituent une classe importante de molécules anti-inflammatoires [31], ou leurs activités anti-inflammatoires est liée à leur pouvoir réducteur [24].

Parmi ces analogue on peut citer quelle que exemples :

- **La coumarine** présente une propriété anti-inflammatoire et elle utilisé dans le traitement de l'œdème. elle élimine les protéines et le liquide des tissus blessés stimulant la phagocytose, la production d'enzymes et donc la protéolyse [27].
- **L'imperatonine** présent également une activité anti-inflammatoire.il bloque l'expression protéique de l'oxyde nitrique et de la cyclo-oxygénase-2 [27].
- **L'esculétine** possède aussi une activité anti-inflammatoire, elle inhibe la cyclo-oxygénase et les enzymes de la lipoxygénase [27].

Références Bibliographiques du chapitre I

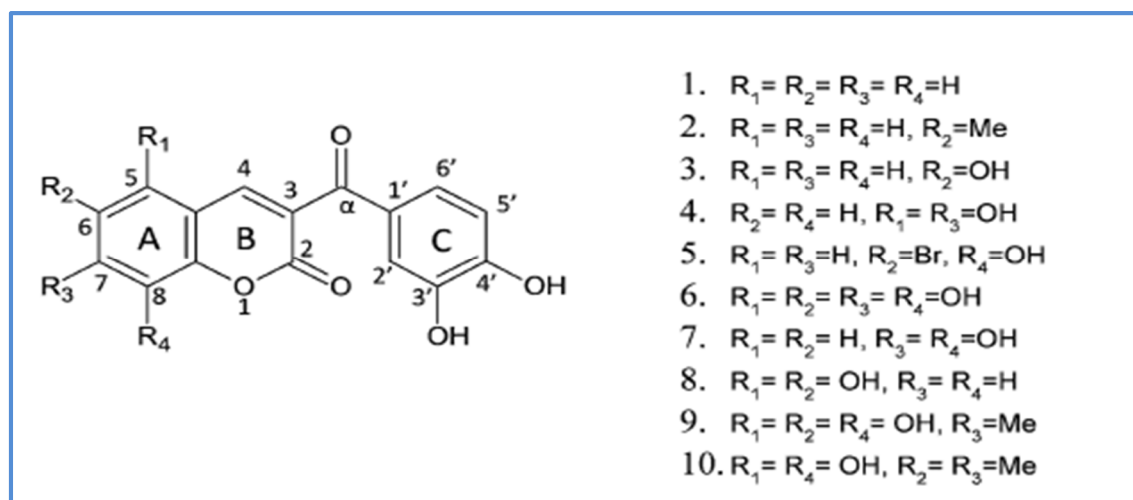
- [1] J. O. Defraigne et J. Pincemail, « STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS », Rev Med Liège, p. 10, 2008.
- [2] R. Nordmann, C. Ribière, et H. Rouach, « Alcool et radicaux libres : données actuelles », médecine/sciences, vol. 4, n° 6, p. 336, 1988, doi: [10.4267/10608/3830](https://doi.org/10.4267/10608/3830).
- [3] A. Favier, « Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique », p. 8.
- [4] M. Gardès-Albert, D. Bonnefont-Rousselot, et Z. Abedinzadeh, « Espèces réactives de l'oxygène », p. 6.
- [5] M. Avello et M. Suwalsky, « Radicales libres, antioxydantes naturales y mecanismos de protección », Atenea Concepc., n° 494, 2006, doi: [10.4067/S0718-04622006000200010](https://doi.org/10.4067/S0718-04622006000200010).
- [6] « DAÑO OXIDATIVO, RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES », p. 8.
- [7] « Hamma, S. A., Nouri, N., Fergani, I., Lekhal, A., Cheriet, S., Abadi, N., ... & Benlatreche, C. (2015). Biologie des espèces réactives et Stress oxydant. journal algérien de médecine, 23(2), 48-53. »
- [8] « Rees, J., Zal, F., & Thome, J. (2004). Enfer et paradis: la toxicite de l'oxygene chez les organismes abyssaux. Oceanis, 30(3), 277. »
- [9] « DERRADJ, S., & GHERBI, S. (2020). Caractérisation des extraits bruts de Pelargonium graveolens cultivé au Maader (région de Hodna, Algérie) (Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA). »
- [10] Y. Bossé, « Modulations rédox de la contraction musculaire », Sci. Mot., n° 50, p. 7-31, 2003, doi: [10.3917/sm.050.0007](https://doi.org/10.3917/sm.050.0007).
- [11] A. Kurek-Górecka, A. Rzepecka-Stojko, M. Górecki, J. Stojko, M. Sosada, et G. Świerczek-Zięba, « Structure and Antioxidant Activity of Polyphenols Derived from Propolis », Molecules, vol. 19, n° 1, p. 78-101, déc. 2013, doi: [10.3390/molecules19010078](https://doi.org/10.3390/molecules19010078).
- [12] I. S. Young, « Antioxidants in health and disease », J. Clin. Pathol., vol. 54, n° 3, p. 176-186, mars 2001, doi: [10.1136/jcp.54.3.176](https://doi.org/10.1136/jcp.54.3.176).
- [13] « EDDHIMA, Z. (2019). LES RADICAUX LIBRES: EFFETS, MECANISMES ET APPROCHES THERAPEUTIQUES (Doctoral dissertation). »
- [14] A. A. Bunaciu, A. F. Danet, Ş. Fleschin, et H. Y. Aboul-Enein, « Recent Applications for in Vitro Antioxidant Activity Assay », Crit. Rev. Anal. Chem., vol. 46, n° 5, p. 389-399, 2016, doi: [10.1080/10408347.2015.1101369](https://doi.org/10.1080/10408347.2015.1101369).
- [15] S. B. Nimse et D. Pal, « Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms », RSC Adv., vol. 5, n° 35, p. 27986-28006, 2015, doi: [10.1039/C4RA13315C](https://doi.org/10.1039/C4RA13315C).
- [16] H. Aysun, « An overview of ascorbic acid biochemistry », Ank. Univ. Eczacilik Fak. Derg., vol. 38, n° 3, p. 233-255, 2009, doi: [10.1501/Eczfak_0000000528](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000528).
- [17] S. Vertuani, A. Angusti, et S. Manfredini, « The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview », Curr. Pharm. Des., vol. 10, n° 14, p. 1677-1694, 2004, doi: [10.2174/1381612043384655](https://doi.org/10.2174/1381612043384655).
- [18] S. Roumeliotis, A. Roumeliotis, E. Dounousi, T. Eleftheriadis, et V. Liakopoulos, « Dietary Antioxidant Supplements and Uric Acid in Chronic Kidney Disease: A Review », Nutrients, vol. 11, n° 8, p. 1911, 2019, doi: [10.3390/nu11081911](https://doi.org/10.3390/nu11081911).
- [19] J. Pincemail et M. Meurisse, « Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme: importance en matière de prévention », p. 4.
- [20] J. Xie et K. M. Schaich, « Re-evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity », J. Agric. Food Chem., vol. 62, n° 19, p. 4251-4260, 2014, doi: [10.1021/jf500180u](https://doi.org/10.1021/jf500180u).
- [21] A. Somogyi, K. Rosta, P. Pusztai, Z. Tulassay, et G. Nagy, « Antioxidant measurements », Physiol. Meas., vol. 28, n° 4, p. R41-R55, avr. 2007, doi: [10.1088/0967-3334/28/4/R01](https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/4/R01).
- [22] P. K. Jain et H. Joshi, « Coumarin: Chemical and Pharmacological Profile », J. Appl. Pharm. Sci., p. 5.

- [23] J. Sharifi-Rad et al., « Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms », *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2021, p. 1-19, 2021, [doi: 10.1155/2021/6492346](https://doi.org/10.1155/2021/6492346).
- [24] I. Kostova et al., « Coumarins as Antioxidants », *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, n° 25, p. 3929-3951, sept. 2011, [doi: 10.2174/092986711803414395](https://doi.org/10.2174/092986711803414395).
- [25] JEAN, Bruneton. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.). Lavoisier, 2009.
- [26] S. B. Phadtare et G. S. Shankarling, « Greener coumarin synthesis by Knoevenagel condensation using biodegradable choline chloride », *Environ. Chem. Lett.*, vol. 10, n° 4, p. 363-368, [doi: 10.1007/s10311-012-0360-8](https://doi.org/10.1007/s10311-012-0360-8).
- [27] K. N. Venugopala, V. Rashmi, et B. Odhav, « Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity », *BioMed Res. Int.*, vol. 2013, p. 1-14, 2013, [doi: 10.1155/2013/963248](https://doi.org/10.1155/2013/963248).
- [28] R. H. Vekariya et H. D. Patel, « Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives via Knoevenagel Condensation: A Review », *Synth. Commun.*, vol. 44, n° 19, p. 2756-2788, 2014, [doi: 10.1080/00397911.2014.926374](https://doi.org/10.1080/00397911.2014.926374).
- [29] J.-J. Zhu et J.-G. Jiang, « Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure-Activity Relationships », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 62, n° 14, p. 1701073, [doi: 10.1002/mnfr.201701073](https://doi.org/10.1002/mnfr.201701073).
- [30] G. Borges Bubols et al., « The Antioxidant Activity of Coumarins and Flavonoids », *Mini-Rev. Med. Chem.*, vol. 13, n° 3, p. 318-334, 2013, [doi: 10.2174/1389557511313030002](https://doi.org/10.2174/1389557511313030002).
- [31] Y. Bansal, P. Sethi, et G. Bansal, « Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules », *Med. Chem. Res.*, vol. 22, n° 7, p. 3049-3060, [doi: 10.1007/s00044-012-0321-6](https://doi.org/10.1007/s00044-012-0321-6).

Chapitre II
Synthèse bibliographique

Dans ce chapitre, nous avons présenté un abrégé synthèse bibliographique des études théoriques publiées durant les sept dernières années sur l'activité antioxydante et anti-inflammatoire de coumarines :

En 2015, dans un article intitulé «**Antioxidant properties of several coumarin–chalcone hybrids from theoretical insights**», Gloria Mazzone et al.[1] ont utilisé la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) et la TDDFT pour élucider les caractéristiques structurales et la capacité antioxydante d'une série de dérivés coumarine-chalcone récemment synthétisés.



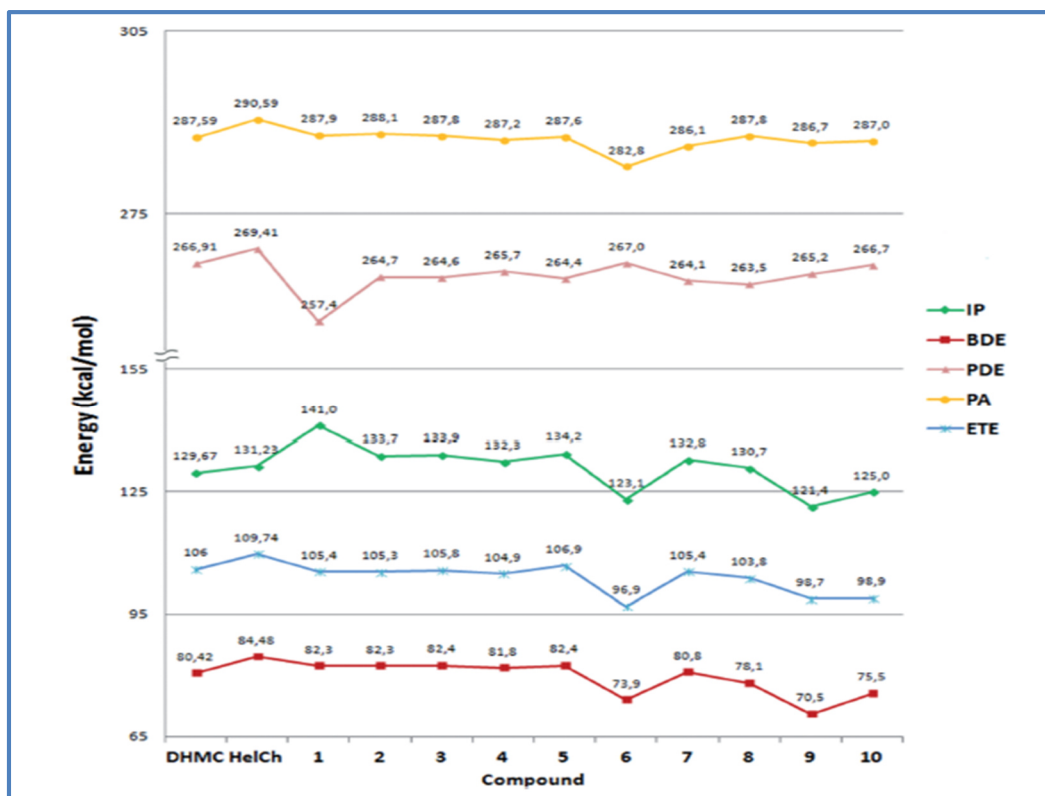
• **Figure II.1:** Les composés étudiés.

En outre, pour étudier le rôle des groupes hydroxyles adjacents sur les propriétés antioxydantes, cinq hybrides supplémentaires ont été conçus et pris en compte dans cette étude. Différents mécanismes antioxydants ont été étudiés. Il s'agit du transfert d'atomes d'hydrogène (**HAT**), du transfert d'électrons suivi du transfert de protons (**SET-PT**) et du transfert séquentiel d'électrons de perte de protons (**SPLET**).

Les géométries de tous les composés phénoliques étudiés, y compris les radicaux, les cations radicaux et les anions, ont été entièrement optimisées en milieu méthanolique, en utilisant la fonction hybride **B3LYP** et la base **6-31+G(d, p)**. Les effets de solvation ont été calculés à l'aide du modèle **CPCM** (Conductor Polarizable Continuum Model). Les résultats obtenus des descripteurs calculés tels que la BDE, PA, ETE, IP et la PDE sont représentés sur la figure. 2.

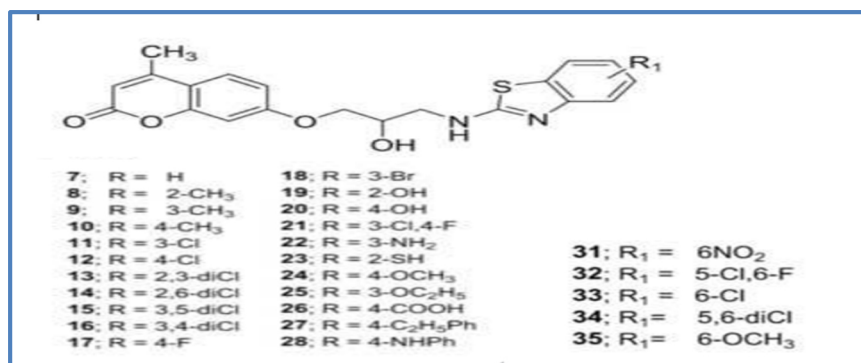
Sur la base des résultats obtenus[1], le mécanisme HAT est proposé comme le plus important pour la protection antioxydante exercée par cette classe de composés.

L'analyse des résultats obtenus confirme les propriétés antioxydantes de ces hybrides et montre que la polysubstitution de l'anneau A améliore la puissance antioxydante de cette classe de composés. Le neuvième dérivé conçu dans cette série (5,6,8-trihydroxy-7-méthyl-3-(3,4-dihydroxybenzoyl) coumarine) qui possède la plus faible valeur du BDE (70,5kcal/mol). Il semble d'être le candidat le plus prometteur comme antioxydant.



• **Figure. 2:** les valeurs des descripteurs des composés étudiées dans le méthanol.

En 2016, Pavan Srivastava et al.[2] ont publié leur travail «**Synthesis, anti-inflammatory analgesic 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives**», ils ont synthétisé des dérivés de coumarine (7-substitué) à l'aide de diverses amines aromatiques et hétérocycliques et ils ont évalué in vivo l'activité anti-inflammatoire. Les composés les plus actifs (**figure 3**) ont été évalués in vitro pour l'inhibition de la 5-lipoxygénase (5-LOX).



- **Figure II.3 :** les structures des composés étudiés.

Une simulation docking moléculaire a été réalisée pour prédire l'affinité et l'orientation de la liaison au site actif de l'enzyme. Le docking a été effectué à l'aide du logiciel (GOLD) 5.2.2 (Genetic Optimization for Ligand Docking) basé sur la fonction de condition physique GoldScore qui utilise l'algorithme génétique (GA). Les résultats obtenus ont montré que la plupart des composés ont formé des interactions avec les résidus d'acides aminés clés comme HIS372, GLY557, LYS409, GLN413, HIS550, ASN554, TYR558, et ALA672 impliqués dans la liaison des inhibiteurs proximité du site actif.

Les résultats obtenus ont révélé que les composés 33 et 35 sont les plus puissants dans cette série de composés, la présence du groupe -OCH₃ dans le dérivé 35 et de -Cl dans le composé 33 en position C6 du cycle benzothiazole s'est avérée être une substitution très importante pour une activité puissante.

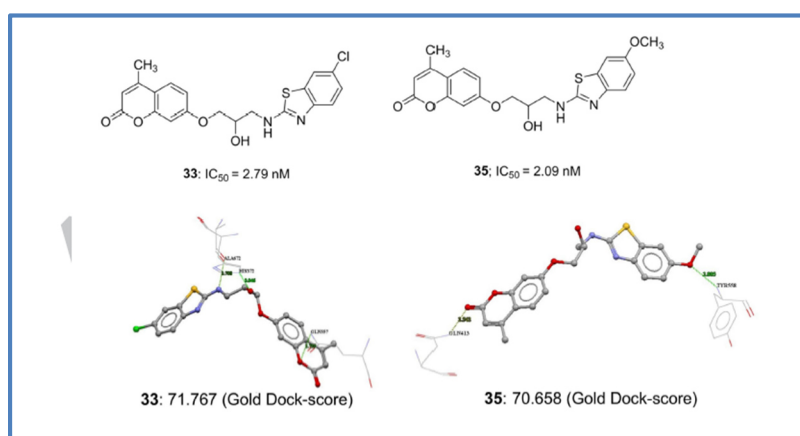
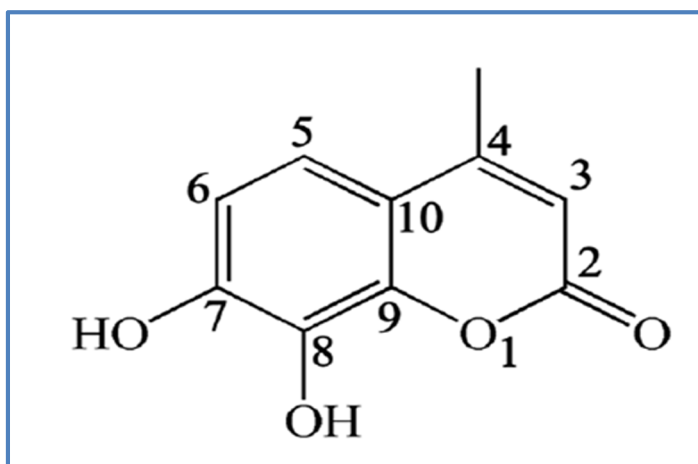


Figure II.4: les structures en 2D et 3D des composés 33 et 35.

En 2019, dans un article intitulé «**On the primary and secondary antioxidant activity from hydroxy-methylcoumarins: experimental and theoretical studies**», Alan Couttolenc et al. [3] ont étudié l'activité antioxydante primaire et secondaire du composé 7,8-dihydroxy-4-méthylcoumarine (HMD) car il présentait la meilleure activité de piégeage des radicaux mesurée expérimentalement. La capacité antioxydante primaire a été effectuée considérant trois mécanismes de réaction: **SET** (Single Electron Transfer), **HAT** (HydrogenAtom Transfer) et **RAF** (Radical Adduct Formation). La réaction de Haber-Weiss a été modélisée pour étudier la capacité antioxydante secondaire de la coumarine dans les milieux aqueux à un pH physiologique. Dans l'étude de l'activité antioxydante primaire ils ont considéré la fonctionnelle M06-2X, tandis que pour la secondaire la fonctionnelle M05-2X a été utilisée, avec la base 6-311++G(d,p), en utilisant le SMD comme modèle de solvation, en employant l'eau et le pentyléthaneate pour imiter les milieux physiologiques aqueux et lipidique. Cette étude a été réalisée sur l'activité de piégeage des radicaux de l'HMD avec les radicaux HOO^\bullet , $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$ et $\text{CH}_3(\text{OH})^\bullet\text{CH}$.

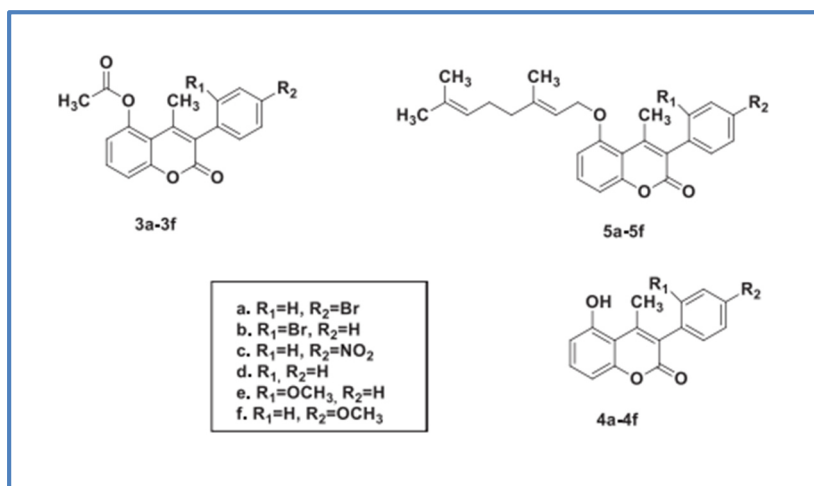


• **Figure II. 5 :** la structure du HMD.

Les résultats sur les activités de piégeage des radicaux dans le pentyléthaneate ont montré que dans le cas des radicaux HOO^\bullet et $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, le mécanisme HAT est le plus favorisé, alors que dans le cas du radical $\text{CH}_3(\text{OH})^\bullet\text{CH}$ le RAF est le plus favorable. Par contre dans l'eau le HAT est le mécanisme le plus favorable pour tous les radicaux. L'activité antioxydante secondaire de l'HMD a été mesurée dans la première réaction de Haber-Weiss, dans ce cas il a été observé que l'HMD inhibe la réduction du cuivre (II) et

donc, cette molécule pourrait éviter le stress oxydatif. Les groupes hydroxyles en positions 7 et 8 étaient les caractéristiques les plus importantes sur l'activité antioxydante primaire et secondaire de la HMD dans les milieux lipidique et aqueux à pH physiologique. Par conséquent, cette étude montre que l'HMD est capable de stabiliser les radicaux dans l'activité antioxydante primaire et d'éviter la génération de radicaux par les réactions de Haber-Weiss dans l'activité antioxydante secondaire.

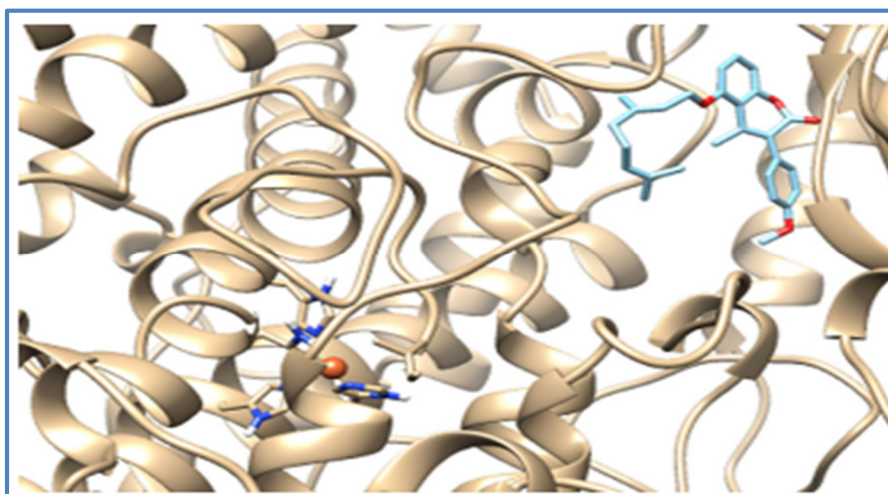
En 2019, dans leur travail « **Novel 3-aryl-5-substituted-coumarin analogues: Synthesis and bioactivity profile** », Eleni Kavetsou et al.[4] ont étudié la capacité d'inhibition de la lipoxygénase de dix-huit coumarines 3-aryl-5-substitués (six dérivés 5-acétyloxy, six dérivés 5-hydroxy et six dérivés 5-geranyloxy) synthétisées et les résultats expérimentaux révèlent que quatre analogues de la coumarine (3a, 3b, 4d et 5c) sont de puissants antioxydants. L'étude de la capacité d'inhibition de la lipoxygénase a été effectuée par docking moléculaire en utilisant la protéine la lipoxygénase du soja ou SLOX-1 (code: 3ZPW) à l'aide du logiciel AutoDockVina (1.1.2). Ils ont étudiés aussi les propriétés DrugLikness des dix-huit dérivés, les résultats sont résumés dans le tableau 1.



• **Figure. 6 :** les structures des 18 dérivés étudiés.

D'après les résultats obtenus, tous les nouveaux dérivés présentent des interactions allostériques avec l'enzyme. De plus, il semble que 5f (présentée dans la **figure. 7**), a un score Auto Dock Vina élevé (-10.5). L'activité inhibitrice de 5f est possiblement due à l'obstruction des substrats pour atteindre le site actif de la LOX. La majorité des puissants inhibiteurs de LOX sont des antioxydants ou des piègeurs de radicaux libres. Les résultats de la similarité

médicamenteuse des dérivés ont montré que ces molécules pouvaient être facilement transportées, diffusées et absorbées.

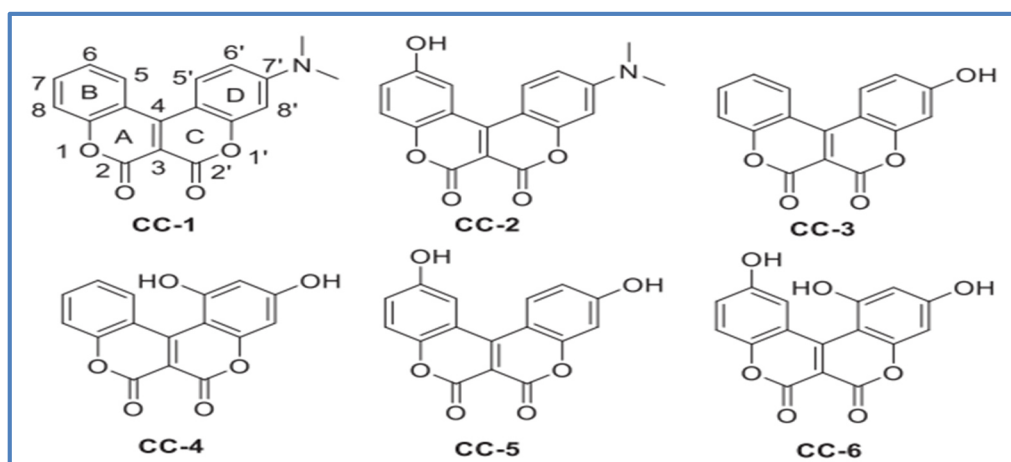


- **Figure II.7** : orientation de la 5f lié à la SLOX-1.
- **Tableau. 1** : les résultats des propriétés Druglikeness.

Compd.	mi log P ^a	TPSA ^b	No. of atoms	No. of O and N ^c	No. of OH and NH ^d	No. of violations	No. of rotational bonds ^e	Volume ^f	MW ^g	log BB ^h
3a	4.34	56.52	23	4	0	0	3	278.97	373.20	0.2715
3b	4.38	56.52	23	4	0	0	3	278.97	373.20	0.2777
3c	3.58	102.34	25	7	0	0	4	284.42	339.30	-0.3045
3d	3.62	56.52	22	4	0	0	3	261.08	294.31	0.1599
3e	3.63	65.75	24	5	0	0	4	286.63	324.33	0.06915
3f	3.67	65.75	24	5	0	0	4	286.63	324.33	0.07535
4a	4.66	50.44	20	3	1	0	1	242.46	331.17	0.3819
4b	4.61	50.44	20	3	1	0	1	242.46	331.17	0.37415
4c	3.81	96.26	22	6	1	0	2	247.91	297.27	-0.20805
4d	3.85	50.44	19	3	1	0	1	224.57	252.27	0.25635
4e	3.85	59.67	21	4	1	0	2	250.12	282.30	0.16405
4f	3.90	59.67	21	4	1	0	2	250.12	282.30	0.1718
5a	8.37	39.45	30	3	0	1	7	398.35	467.40	1.06685
5b	8.34	39.45	30	3	0	1	7	398.35	467.40	1.0622
5c	7.60	85.27	32	6	0	1	8	403.80	433.50	0.4893
5d	7.64	39.45	29	3	0	1	7	380.46	388.51	0.9537
5e	7.65	48.68	31	4	0	1	8	406.01	418.53	0.86295
5f	7.70	48.68	31	4	0	1	8	406.01	418.53	0.8707

En 2020, dans une étude intitulée « **Computational study on the antioxidant property of coumarin-fused coumarins** », Guirong Wang et al. [5] ont effectué des calculs DFT pour évaluer les propriétés de piégeage des radicaux des coumarines fusionnées. Plusieurs descripteurs moléculaires (BDE, IP, PDE, PA, ETE) associés à l'action antiradicalaire ont été calculés. Les mécanismes primaires incluant HAT, SET-PT, SPLET. L'optimisation géométrique et l'analyse de fréquence de toutes les espèces étudiées ont été effectuées au niveau de la fonctionnel B3LYP/6-31G (d, p). L'influence des solvants a été déterminée avec

le modèle CPCM. Les constantes diélectriques (ϵ) de 2.27, 24.85 et 78.35 ont été utilisées pour simuler les effets des solvants benzène, éthanol et eau, respectivement.



- **Figure. 8** : Structures moléculaires et numérotation atomique des coumarines fusionnées étudiées.

Les tableaux 3, 4 et 5 présentent les valeurs BDE, IP, PDE, PA et ETE calculées pour les composés étudiés en phase gazeuse et dans les solvants respectivement.

- **Tableau. 2** : les valeurs BDE calculées des composés étudiés.

Comp.	BDE				k^a (mM ⁻¹ s ⁻¹)
	Gas	Benzene	Ethanol	Water	
CC-1					0
C5'-H	105.4	107.0	106.6	104.7	
CC-2					2.04
6-OH	80.7	82.4	82.2	80.4	
CC-3					0.63
7'-OH	86.8	88.5	87.9	86.1	
CC-4					10.78
5'-OH	83.6	84.7	83.4	81.5	
7'-OH	87.8	89.4	88.6	86.7	
(5',7')-OH	105.1	106.3	105.2	103.3	
CC-5					8.26
6-OH	81.6	83.4	83.1	81.2	
7'-OH	86.7	88.4	87.8	86.0	
(6,7')-OH	99.0	99.7	97.4	95.0	
CC-6					12.99
6-OH	82.7	84.3	83.7	81.8	
5'-OH	83.5	84.7	83.6	81.7	
7'-OH	87.8	89.3	88.5	86.6	
(6,5')-OH	50.1	51.4	50.7	48.8	
(6,7')-OH	101.0	101.3	98.1	95.9	
Trolox	73.0	73.9	72.6	70.7	0.35

- **Tableau. 3:** les valeurs de IP et de PDE calculées des composés étudiés.

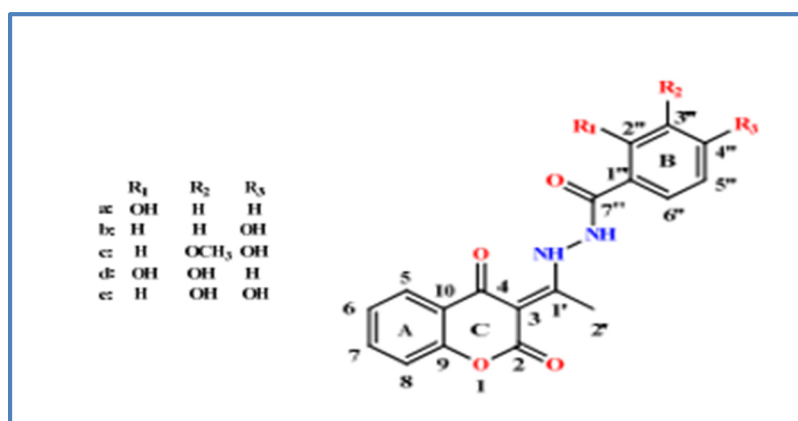
Comp.	IP				PDE			
	Gas	Benzene	Ethanol	Water	Gas	Benzene	Ethanol	Water
CC-1	171.8	148.5	114.9	106.7	-	-	-	-
CC-2	170.6	147.9	114.8	106.7				
6-OH					225.9	34.4	14.5	22.2
CC-3	189.3	166.7	134.3	126.2				
7'-OH					213.4	21.8	0.7	8.3
CC-4	189.3	166.3	133.5	125.3				
5'-OH					210.2	18.3	-2.9	4.7
7'-OH					214.5	23.0	2.2	9.8
CC-5	184.4	160.6	127.3	119.1				
6-OH					213.1	22.7	2.9	10.6
7'-OH					218.2	27.7	7.7	15.3
CC-6	186.7	163.0	128.5	120.2				
6-OH					212.0	21.3	2.3	10.1
5'-OH					212.8	21.6	2.3	10.0
7'-OH					217.0	26.3	7.2	15.0
Trolox	159.1	136.8	105.9	98.0	229.8	37.0	13.8	21.2

- **Tableau. 4 :** les valeurs de PA et ETE calculées des composés étudiés.

Comp.	PA				ETE			
	Gas	Benzene	Ethanol	Water	Gas	Benzene	Ethanol	Water
CC-2								
6-OH	331.6	96.9	43.5	48.8	65.0	85.4	85.7	80.0
CC-3								
7'-OH	316.8	84.3	33.2	38.7	85.9	104.1	101.8	95.8
CC-4								
5'-OH	316.6	84.0	32.6	37.3	82.9	100.6	97.9	91.9
7'-OH	317.0	84.5	33.4	38.1	86.8	104.8	102.3	96.3
(5',7')-OH			30.7	36.4			121.6	120.0
CC-5								
6-OH	328.5	94.7	42.2	47.6	69.1	88.6	87.9	82.1
7'-OH	317.6	84.9	33.4	38.9	85.0	103.4	101.5	95.6
(7',6)-OH			26.2	31.8			113.3	111.6
(6,7')-OH			30.9	36.6			113.3	111.6
CC-6								
6-OH	322.6	90.3	39.4	44.9	76.1	93.9	91.3	85.3
5'-OH	315.1	83.3	33.1	38.6	84.4	101.3	97.6	91.6
7'-OH	316.3	84.2	33.5	39.1	87.4	105.0	102.1	96.0
(5',6)-OH			29.1	34.7			68.7	67.2
(5',7')-OH			30.8	36.5			121.4	119.8
Trolox	347.1	109.4	52.0	56.8	41.9	64.4	67.8	62.4

Les données des BDE [5] montrent que la HAT est dominante en phase gazeuse et dans le benzène. Parmi les coumarines fusionnées étudiées, la CC-6 est prédite comme la plus active au sein de la HAT indépendamment du milieu. Les 6-OH et 5'-OH présentent des capacités comparables comme donneurs de H, qui sont toutes plus actifs que 7'-OH. La deuxième action HAT est possible pour CC-6 mais pas pour CC-4 et CC-5 lors du piégeage des radicaux, ce qui est probablement lié à l'activité plus élevée de CC-6.

En 2021, dans un article intitulé «**Green One-Pot Synthesis of Coumarin Hydroxybenzo hydrazide Hybrids and Their Antioxidant Potency**», Marko R. Antonijević et al. [6] ont étudié l'activité antioxydante des dérivés coumarine-hydroxybenzohydrazide (figure. II. 8). Trois mécanismes ont été sélectionnés pour l'évaluation de l'activité antioxydante **HAT**, **SPLET** et **SET-PT**. L'optimisation des molécules neutres, des radicaux, anions et cations radicaux a été effectuée par la méthode M06-2X et la base 6-311++G(d,p). L'effet du solvant a été inclus par le modèle CPCM, toutes les structures étudiées ont été optimisées en méthanol ($\epsilon = 32,61$), et benzène ($\epsilon = 2,27$). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 3.

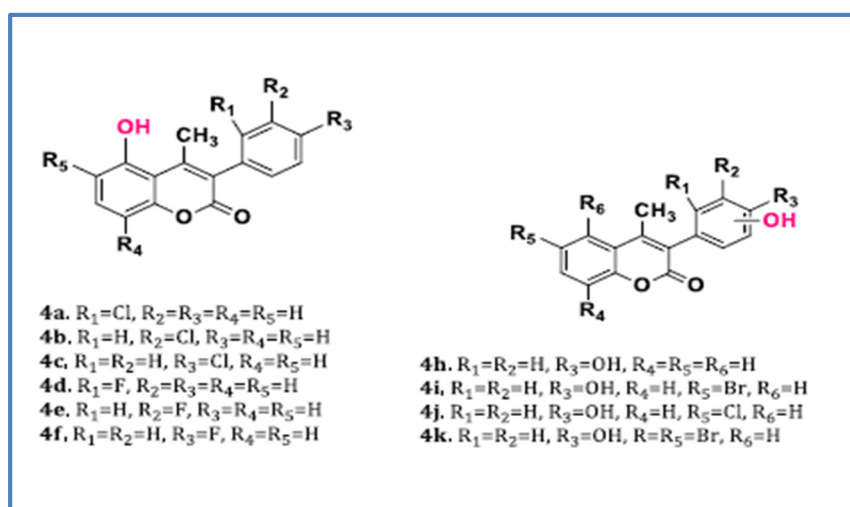


- **Figure II.9 :** les structures des composés étudiés 3a-e.
- **tableau. 5 :** Paramètres thermodynamiques du mécanisme antioxydant pour les dérivés 3a-e.

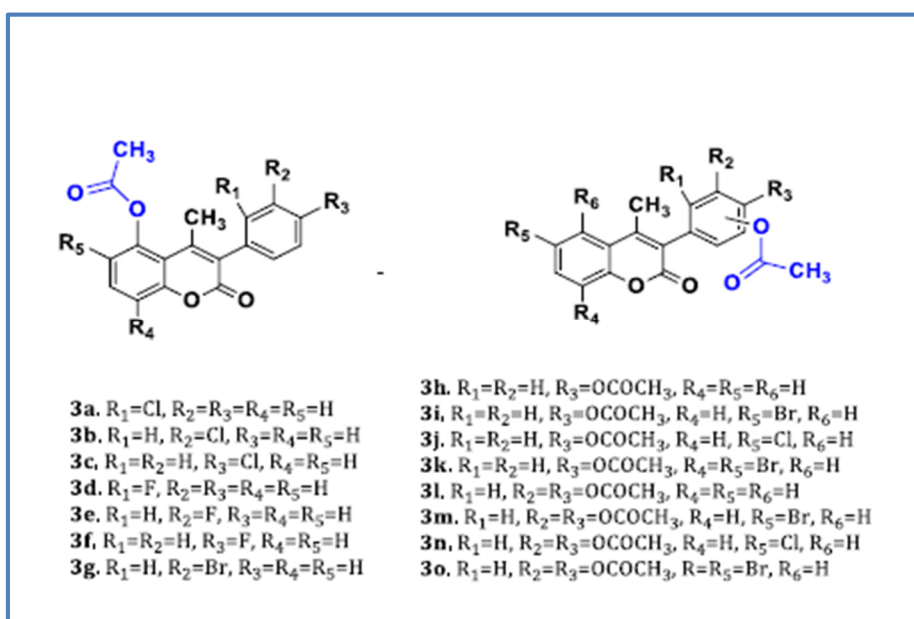
Position	HAT BDE	BENZENE			METHANOL					
		SET-PT		SPLET	HAT	SET-PT		SPLET		
		IP	PDE	PA	ETE	BDE	IP	PDE	PA	ETE
					3a					
C2''-OH	404		123	446	391	373		19	191	380
C7''-NH	383	714	102	413	402	362	552	7	161	398
					3b					
C4''-OH	382		127	407	408	381		28	185	394
C7''-NH	348	688	94	372	409	355	551	3	156	398
					3c					
C4''-OH	377		118	422	388	377		47	200	375
C7''-NH	348	693	88	376	405	355	528	25	158	395
					3d					
C2''-OH	372		99	420	385	362		41	191	369
C3''-OH	374		101	430	376	365		44	200	363
C7''-NH	348	706	75	343	438	355	519	34	133	420
					3e					
C3''-OH	342		72	393	382	346		9	178	367
C4''-OH	344		74	380	397	348		11	168	378
C7''-NH	346	703	77	370	410	355	535	19	154	399

Le tableau 5 montre [6] que les mécanismes de réaction HAT et SPLET sont favorables dans les solvants non polaire et polaire, respectivement. En revanche, il a été constaté que le SET-PT n'était pas un mécanisme opérant dans les deux solvants, et que deux des cinq composés étudiés, 3d et 3e, ont exprimé une forte activité antioxydante.

En 2021, dans un article intitulé «**Synthesis, Bioactivity, Pharmacokinetic and Biomimetic Properties of Multi-Substituted Coumarin Derivatives**», Annita Katopodi et al. [7] ont effectué une étude docking moléculaire pour une série de nouveaux dérivés de coumarine multi-substitués (figures. 10 et 11).



• **figure. 10:** La structure des composés étudiés 4a-k.



• **Figure. 11:** La structure des composés étudiés 3a-o.

Tous les dérivés synthétisés [7] ont été étudiés in silico. Les poses de docking préférées des dérivés les plus actifs, 4e et 3k, sont présentées dans les figures 11 et 12, respectivement. Le composé 4e a obtenu un score AutoDockVina de -9,2 kcal/mol tandis que le 3k a obtenu un score de -9,3 kcal/mol en se liant à la LOX du soja (code PDB: 3PZW). La plupart des inhibiteurs de LOX agissent comme des antioxydants ou piège des radicaux libres, oxydant l'enzyme via un radical centré sur le carbone sur une chaîne lipidique ce qui indique que les composé 4e et 3k peut être prédit comme des antioxydants.

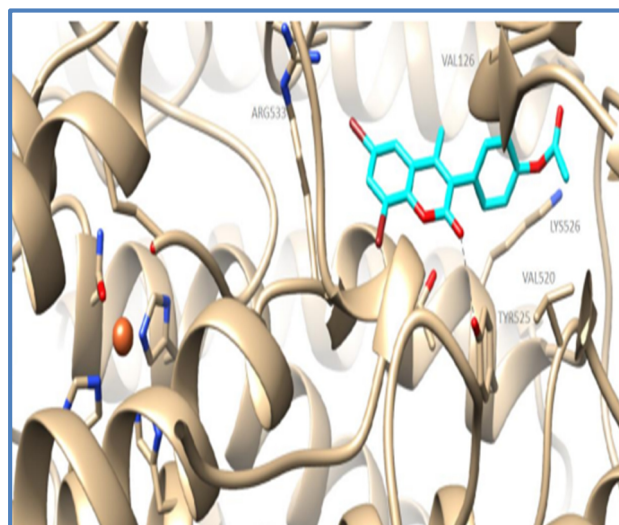
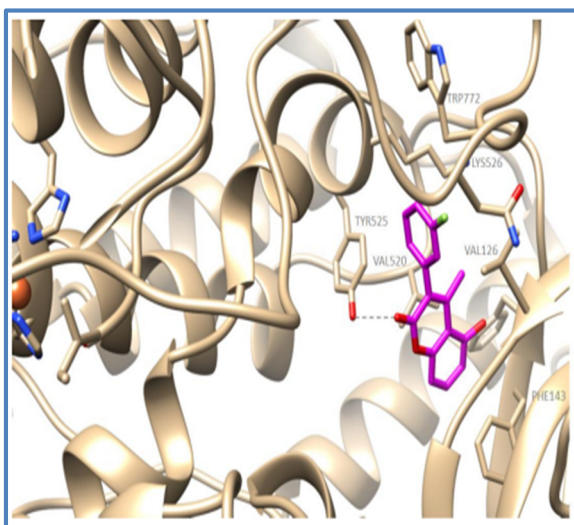
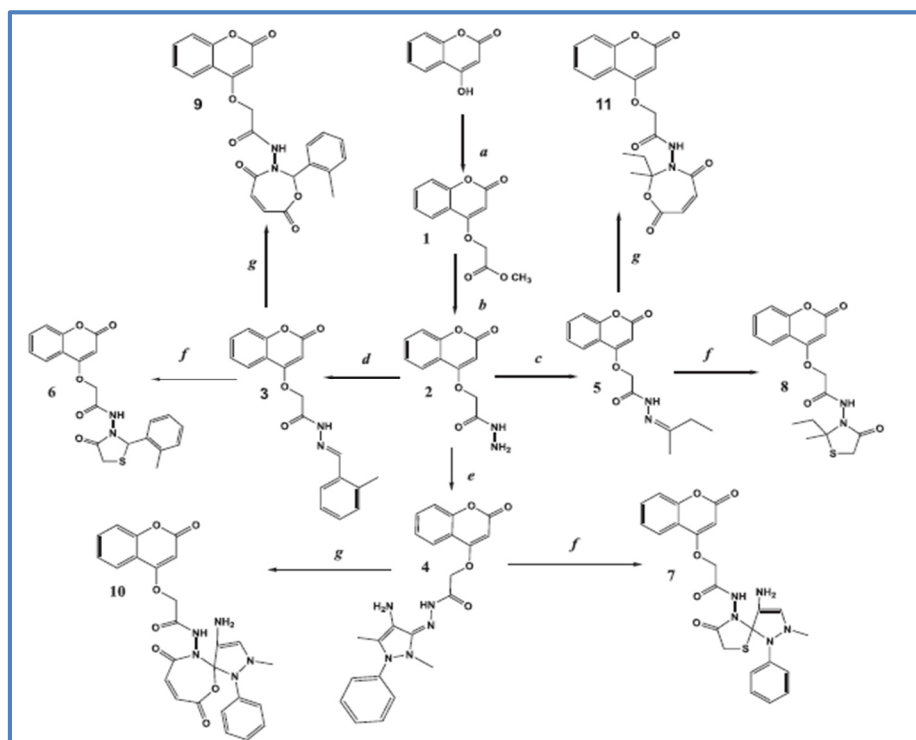


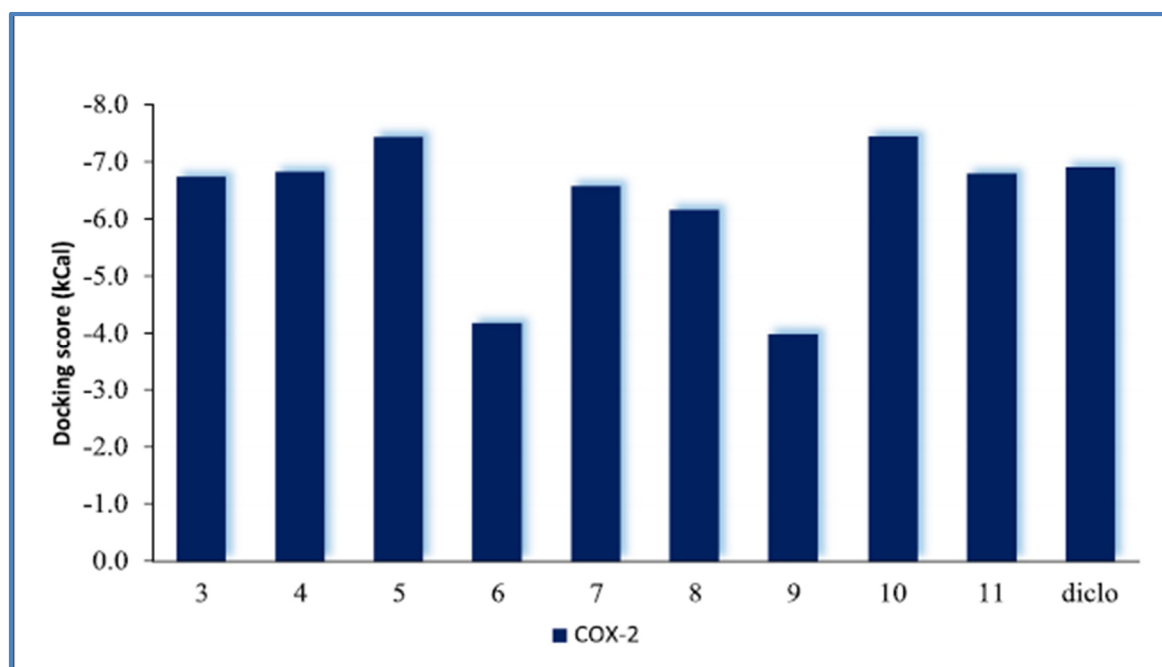
Figure.12: orientation de 4e lié à la SLOX-1. **Figure. 13 :** orientation de 3k lié à la SLOX-1.

En 2022, dans un article intitulé « **Synthesis, anti-inflammatory effects, molecular docking and molecular dynamics studies of 4-hydroxy coumarin derivatives as inhibitors of COX-II enzyme** », Dunya AL-Duhaidahawi et al.[8] ont effectué une étude de docking moléculaire avec l'enzyme COX-II (PDB ID: 5IKQ) de l'activité anti-inflammatoire des dérivés de 4-hydroxy coumarine synthétisé.



• **Figure II.14:** Les structures des composés étudiés.

Les investigations de docking moléculaire ont été mises en œuvre en utilisant AutodockFR et l'interaction entre les composés 3-11 et COXII est représentée dans la figure 14.



• **Figure II.15:** Résultats du docking moléculaire.

Les résultats obtenus [8] ont indiqué que les composés 5 et 10 présentaient les scores de docking les plus élevés (-7,437 et -7,450 kcal/mol, respectivement) et le composé 5 a des interactions hydrophobes et des liaisons d'hydrogène avec les résidus d'acides aminés du site actif de l'enzyme (figure 15 et 16), ce qui indique que ces composés de coumarine ont de forts effets anti-inflammatoires.

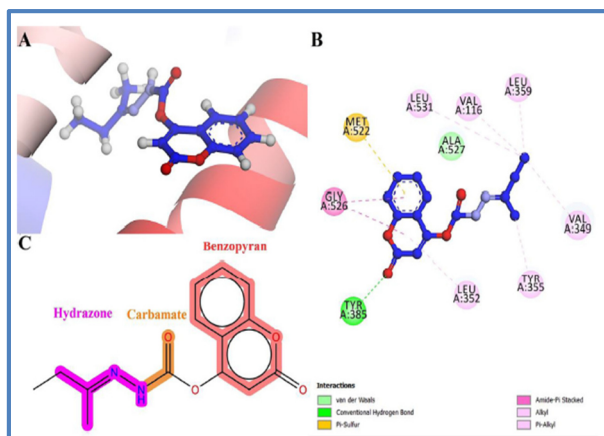


Figure II.16: les interactions du composé 5

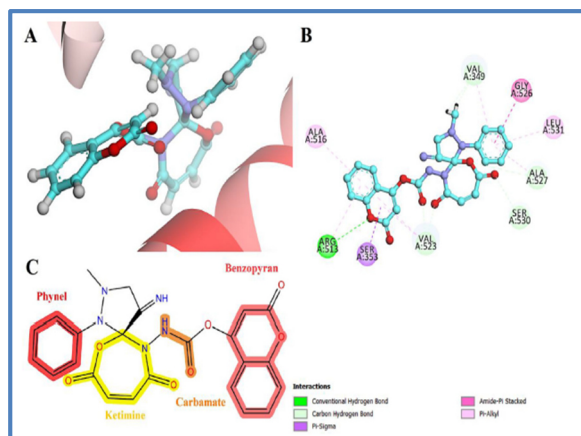


Figure II.17: les interactions du composé 10

Références du chapitre II

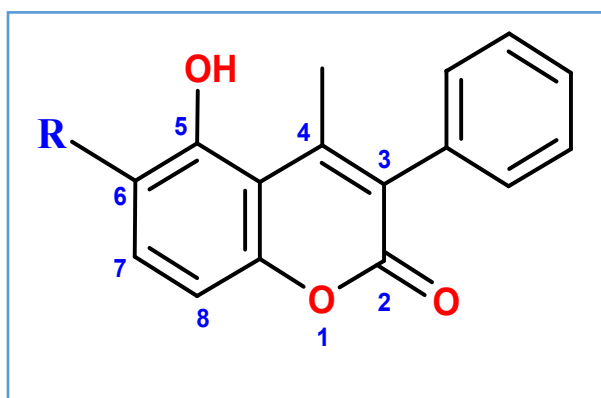
- [1] G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, N. Russo, et M. Toscano, « Antioxidant properties of several coumarin–chalcone hybrids from theoretical insights », *RSC Adv.*, vol. 5, n° 1, p. 565-575, 2015, [doi: 10.1039/C4RA11733F](https://doi.org/10.1039/C4RA11733F).
- [2] P. Srivastava, V. K. Vyas, B. Variya, P. Patel, G. Qureshi, et M. Ghate, « Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin derivatives », *Bioorganic Chem.*, vol. 67, p. 130-138, 2016, [doi: 10.1016/j.bioorg.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.06.004).
- [3] A. Couttolenc, Á. Díaz-Porras, C. Espinoza, M. E. Medina, et Á. Trigos, « On the primary and secondary antioxidant activity from hydroxy-methylcoumarins: experimental and theoretical studies », *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 33, n° 1, 2020, [doi: 10.1002/poc.4025](https://doi.org/10.1002/poc.4025).
- [4] E. Kavetsou et al., « Novel 3-aryl-5-substituted-coumarin analogues: Synthesis and bioactivity profile », *Drug Dev. Res.*, vol. 81, n° 4, p. 456-469, 2020, [doi: 10.1002/ddr.21639](https://doi.org/10.1002/ddr.21639).
- [5] G. Wang et al., « Computational study on the antioxidant property of coumarin-fused coumarins », *Food Chem.*, vol. 304, p. 125446, 2020, [doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125446](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125446).
- [6] M. R. Antonijević et al., « Green One-Pot Synthesis of Coumarin-Hydroxybenzohydrazide Hybrids and Their Antioxidant Potency », *Antioxidants*, vol. 10, n° 7, p. 1106, 2021, [doi: 10.3390/antiox10071106](https://doi.org/10.3390/antiox10071106).
- [7] A. Katopodi et al., « Synthesis, Bioactivity, Pharmacokinetic and Biomimetic Properties of Multi-Substituted Coumarin Derivatives », *Molecules*, vol. 26, n° 19, p. 5999, 2021, [doi: 10.3390/molecules26195999](https://doi.org/10.3390/molecules26195999).
- [8] D. AL-Duhaidahawi, H. F. S. AL-Zubaidy, K. Al-Khafaji, et A. Al-Amiery, « Synthesis, anti-inflammatory effects, molecular docking and molecular dynamics studies of 4-hydroxy coumarin derivatives as inhibitors of COX-II enzyme », *J. Mol. Struct.*, vol. 1247, p. 131377, 2022, [doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131377](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131377).

Chapitre III
Résultats et Discussion

Introduction

Le 5-hydroxy-4-méthyl-3-phényl-chromen-2-one (**5-HMPC**) est un dérivé des coumarines qui sont des substances naturelles qui appartiennent à la famille des benzopyrones. Elles possèdent une vaste gamme d'activités biologiques comme antioxydant, anti-inflammatoire, anticancer, antivirus et neuroprotecteur, ce qui rend les coumarines comme un nouveau agent thérapeutique.

L'activité antioxydante in vitro du dérivé 5-HMPC synthétisé a été évaluée expérimentalement par sa capacité à inhiber la peroxydation lipidique (LP) en utilisant le test AAPH (2,2-azobis (2-amodinopropane) dihydrochloride) et le résultat montre que ce dérivé est un inhibiteur LP très puissant. Par conséquent, le **5-HMPC** possède une forte activité antioxydante [1].



- Dérivé expérimental
A: R= H
- Dérivés conçus
B: R= OH
C: R= NH₂
D: R= NMe₂
E: R= ONa

- **Schéma 1** : la structure de 5-HMPC et ses dérivés conçus B-E.

D'un autre côté, de nombreuses études ont montré que la substitution des anneaux phénoliques en position ortho du OH phénolique par des groupements donneurs augmente le pouvoir antioxydant de ces composés [2] dans ce contexte les objectifs de notre étude sont :

- Concevoir de nouveaux composés analogues de 5-HMPC (voir Schéma1) et étudier leur activité antioxydante dans les milieux apolaire et polaire en utilisant les descripteurs BDE, (PA+ETE) et (IP+PDE)
- Étudier les activités antioxydante et anti-inflammatoire du composé A et de ses dérivés conçus B-E par le docking moléculaire.
- Déterminer les propriétés ADMET et DrugLikness pour le composé A ainsi que pour ses analogues B-E.

III.1. méthodologie et calculs

- L'optimisation des géométries et le calcul de fréquences pour les composés A, B, C, D, E ont été effectués à l'aide du programme Gaussian G09.
- Les géométries des composés étudiés, y compris les formes neutres, les radicaux, les cations radicaux et les anions ont été optimisées dans la phase gazeuse et dans les solvants (toluène, ethanoate de pentyle, l'eau) en utilisant la méthode **M062X/6-31++G (d,p)**, et les calculs de vibrations ont été effectués au même niveau de calcul pour s'assurer l'obtention des points stationnaires.
- L'effet de solvant a été considéré en utilisant le modèle de solvation **SMD** (Solvation model based on density).
- La superposition entre la géométrie expérimentale et la géométrie optimisée a été réalisée à l'aide du logiciel HyperChem.
- La détermination et la prédiction des propriétés ADMET des composés étudiés a été faite en utilisant le serveur web **SwissADME**, et pour les règles DrugLikness (Lipinski, Veber et Ghose) ont été vérifiées avec le serveur web **ADMETlab**.
- l'amarrage moléculaire (docking) a été réalisé avec le logiciel **Autodock Tools** qui utilise l'algorithme **Auto GRID**
- La visualisation des protéines (SLOX-1 et 5-LOX) et les interactions entre le récepteur et le ligand a été assurée par le logiciel Discovery Studio.

La fonctionnelle M06-2X :

*La méthode M06-2X a été développée par **Zhao et Truhlar**, c'est une fonctionnelle de type méta-hybride GGA, elle possède une valeur de 54% d'échange Hartree Fock, où le **M06** signifie l'université (Minnesota) et l'année (2006) de sa découverte, et **2X** signifie le double échange d'HF [3].*

Le choix de cette méthode est dû à sa meilleure performance pour l'optimisation des géométries, la compréhension de la cinétique, thermochimique et des interactions non covalentes [4].

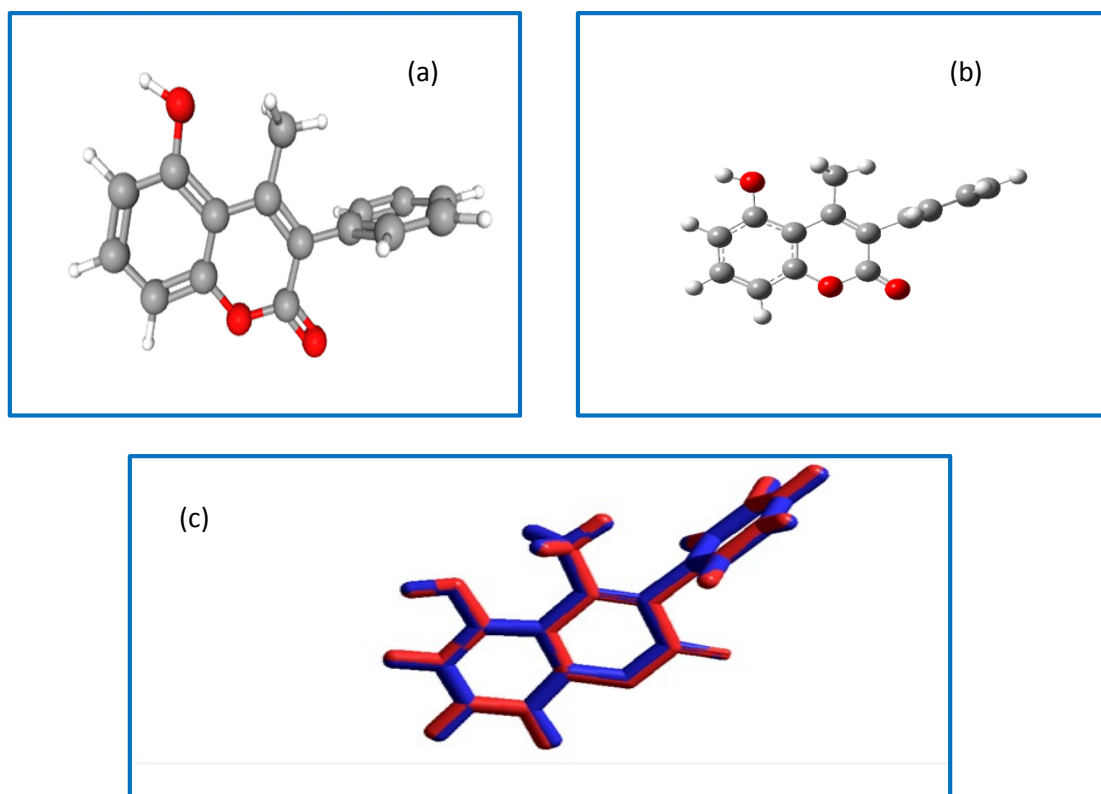
Le modèle de solvation SMD

Le modèle de SMD (Solvation model based on density), où le "D" signifie "densité" pour indiquer que la densité électronique complète du soluté est utilisée sans définir les charges atomiques partielles. "Continuum" signifie que le solvant n'est pas représenté explicitement mais plutôt comme un milieu diélectrique avec une tension de surface à la frontière soluté-solvant [5].

III.2. Etude structurale

Les géométries expérimentale et optimisé de la molécule 5-HMPC ont été superposées atome par atome avec une déviation standard $RMSE=6.549796.10^{-2} \text{ \AA}$.

La comparaison entre les coordonnées géométriques (longueur et angles de liaisons, voir les tableaux 1a et 1b) montre qu'ils possèdent une forte corrélation linéaire, et ces faibles écart absolues indiquent que la méthode M062X/6-31++G (d,p) est un niveau adéquat pour l'optimisation de la géométrie de la structure de type 5-HMPC.



- **Figure 1:**(a) la structure R-X, (b) la géométrie optimisé, (c) la superposition entre les deux.

Chapitre III : Résultats et Discussion

- **Tableau 1.a** : longueurs de liaisons (Å) du composé 5-HMPC.

Longueur de liaison (Å)	Exp	M062x/6-31++G(d,p)
		Gaz
O1 C7	1,404	1,355
O1 C10	1,384	1,374
O2 C9	1,365	1,360
O3 C10	1,227	1,196
C4 C5	1,478	1,465
C4 C6	1,351	1,357
C4 C11	1,513	1,505
C5 C7	1,392	1,404
C5 C9	1,404	1,414
C6 C8	1,462	1,491
C6 C10	1,489	1,468
C7 C12	1,397	1,392
C8 C14	1,395	1,394
C8 C15	1,395	1,394
C12 C16	1,389	1,380
C13 C16	1,392	1,391
C14 C17	1,395	1,391
C15 C18	1,395	1,391
C17 C19	1,395	1,391
C18 C19	1,395	1,391

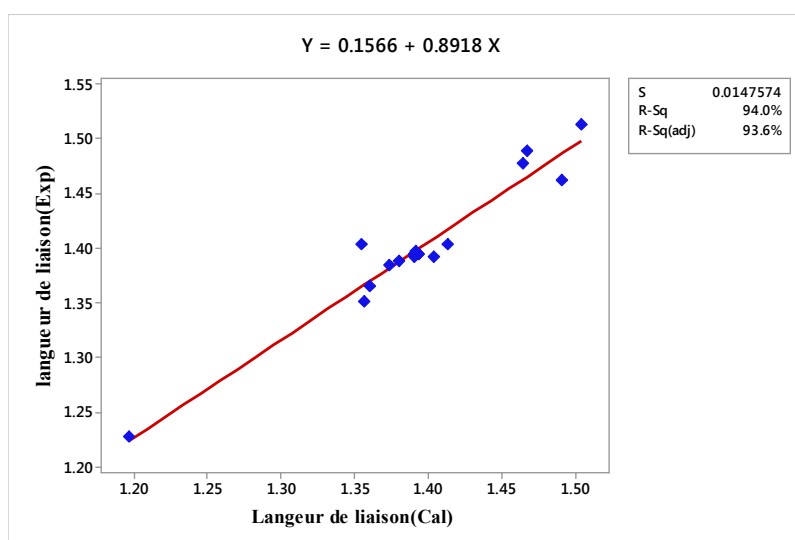


Figure 2: corrélation linéaire entre les longueurs de liaisons expérimentales et calculés.

Chapitre III : Résultats et Discussion

Tableau 1.b: Angles(°) du composé 5-HMPC

Angles de liaisons (°)	Exp	M062x/6-31++G(d,p)
		Gaz
C7 O1 C10	121,8	123,1
C5 C4 C6	119,0	118,7
C5 C4 C11	121,4	121,1
C6 C4 C11	119,1	120,3
C4 C5 C7	118,9	118,0
C4 C5 C9	124,0	125,9
C7 C5 C9	117,1	116,1
C4 C6 C8	121,3	123,5
C4 C6 C10	121,7	122,1
C8 C6 C10	116,9	114,5
O1 C7 C5	121,1	121,5
O1 C7 C12	116,3	115,2
C5 C7 C12	122,5	123,3
C6 C8 C14	120,0	120,3
C6 C8 C15	120,0	120,3
C14 C8 C15	119,9	119,3
O2 C9 C5	123,6	118,6
O2 C9 C13	119,2	120,1
C5 C9 C13	121,1	121,2
O1 C10 O3	118,0	117,8
O1 C10 C6	117,2	116,5
O3 C10 C6	121,8	125,6
C7 C12 C16	119,3	118,7
C9 C13 C16	120,3	120,4
C8 C14 C17	120,0	120,3
C8 C15 C18	120,0	120,3
C12 C16 C13	119,6	120,3
C14 C17 C19	119,9	120,0
C15 C18 C19	120,0	120,1
C17 C19 C18	119,9	119,8

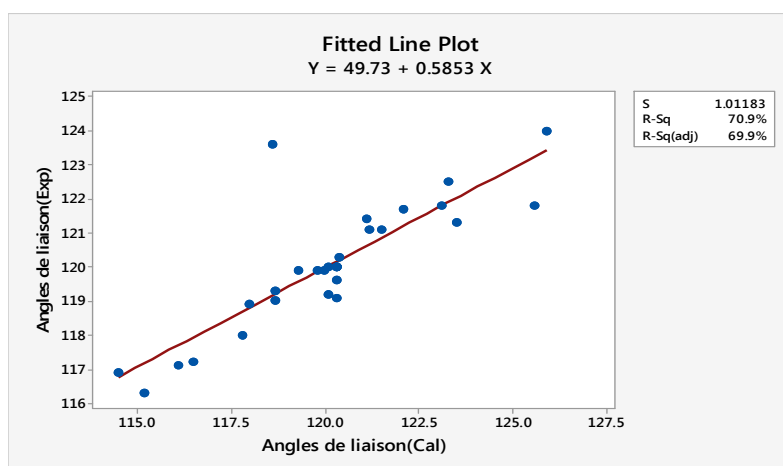


Figure 3: corrélation linéaire entre les angles de liaisons expérimentaux et calculés.

III. 3 Etude théorique et thermochimique de l'effet de substituant sur le pouvoir antioxydant du composé 5-HMPC

3.1. Les mécanismes d'action antioxydante

- Les trois mécanismes considérés dans notre étude sont :

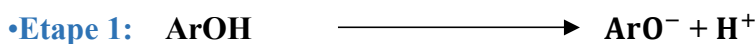
❖ Mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer) :

Le HAT se produit en une seule étape, Dans ce mécanisme, le radical libre est responsable de l'abstraction d'hydrogène de la molécule antioxydante, Par conséquent, l'enthalpie de dissociation des liaisons(BDE) relative aux liaisons O-H des antioxydants phénoliques indique sa capacité à transférer un atome d'hydrogène à un radical libre, Les composés à forte activité antioxydante présentent généralement **de faibles valeurs de BDE**, ce qui indique une dissociation O-H plus facile et par conséquent, une plus grande interaction avec les radicaux libres [6].



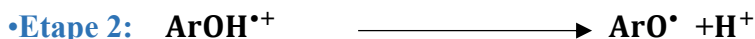
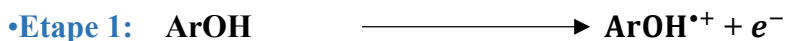
• Mécanisme SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer):

Le mécanisme SPLET s'effectue en deux étapes : la première est la déprotonation du composé phénolique, quantifiée par l'affinité protonique (PA). La deuxième étape est un transfert d'électrons de l'anion phénoxyde au radical libre, pour former le radical phénoxyde et elle est bien décrit par l'enthalpie de transfert d'électron (ETE) [6].



❖ Mécanisme SET-PT (Single Electron Transfer – Proton Transfer)

Le mécanisme SET-PT s'effectue en deux étapes : le radical cation $\text{ArOH}^{\bullet+}$ se forme d'abord par transfert d'électrons de l'antioxydant au radical libre, et puis il se déprotone en produisant le radical ArOH^\bullet . Par conséquent, les potentiels d'ionisation adiabatique (IP) et les enthalpies de dissociation des protons O-H (PDE) fournissent des informations sur l'énergie de ce processus.



- **BDE, IP, PDE, PA** et **ETE** ont été calculés en phase gazeuse et dans les solvants toluène, éthanoate de pentyle, eau, à **298,15 K**, selon les expressions suivantes :

HAT $\text{BDE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{ArOH})$

SPLET $\text{PA} = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH})$

$\text{ETE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-)$

SET-PT $\text{IP} = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(e^-) - H(\text{ArOH})$

$\text{PDE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}^{\bullet+})$

- Les enthalpies standards de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron et les constantes diélectriques des solvants ont été tirées de la littérature [7] et les enthalpies de solvation standards sont estimées en utilisant les équations suivantes [8]:

$$H^\circ(\text{H}^\bullet)_{\text{solv}} = H^\circ(\text{H}^\bullet)_{\text{gaz}} + \Delta H_{\text{solv}}^\circ(\text{H}^\bullet)$$

$$H^\circ(\text{H}^+)_{\text{solv}} = H^\circ(\text{H}^+)_{\text{gaz}} + \Delta H_{\text{solv}}^\circ(\text{H}^+)$$

$$H^\circ(e^-)_{\text{solv}} = H^\circ(e^-)_{\text{gaz}} + \Delta H_{\text{solv}}^\circ(e^-)$$

Tableau 2: Les valeurs des enthalpies standards et des enthalpies de solvation de $\text{H}^\bullet, \text{H}^+, e^-$ [7]

H	Gaz H°	Les enthalpies de solvations ΔH°		
		Water $\epsilon = 78.35$	Toluène $\epsilon = 2.37$	Ethanoate de pentyle $\epsilon = 4.73$
H(atome H) kJ/mol	-1306,6	-4	-2,072	2,8
H (électron) kJ/mol	3,146	-77,5	-15,2	-51,1
H (proton) kJ/mol	6,197	-1055,7	-911,7	-1005,9

3. 2. Résultats et discussion

▪ En phase gazeuse

Les résultats obtenus pour les différents descripteurs sont résumés dans le tableau suivant :

- **Tableau 3:** Descripteurs thermochimiques en phase gazeuse.

	HAT		SPLET			SET-PT	
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
Expérimental							
A	351,6	1360,4	307,1	1667,5	771,2	896,3	1667,5
Conçus							
B	312,8	1359,6	269,1	1628,7	768,9	859,8	1628,7
C	304,3	1361,0	259,2	1620,2	717,1	903,2	1620,2
D	326,9	1382,9	259,9	1642,8	713,5	929,3	1642,8
E	214,5	1346,9	183,6	1530,4	608,5	921,9	1530,4

D'après les résultats obtenus en phase gazeuse, il s'avère que le mécanisme HAT est le plus favorisé thermodynamiquement, parce que le **tableau 3** montre que les valeurs BDE sont inférieures aux celles du PA et IP les premières étapes des mécanismes SPLET et SET-PT respectivement.

- Les valeurs de BDE pour les composés étudiés sont classées par l'ordre décroissant suivant :

A (BDE=351,8) > D (BDE=326,9) > B (BDE=312,8) > C (BDE=304,3) > E (BDE=214,5)

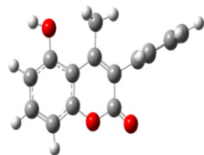
- **le pouvoir antioxydant est dans l'ordre décroissant suivant :**

$$\mathbf{E > C > B > D > A}$$

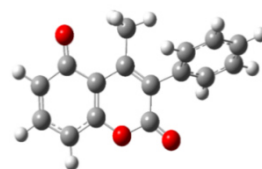
- D'après cette comparaison on peut tirer deux conclusions :
 - ✓ Nous avons pu augmenter le pouvoir antioxydant du composé 5-HMPC par substitutions en position ortho du groupement OH, parce que les valeurs du BDE des composés conçus sont inférieures à celle du composé A.
 - ✓ Le composé E (R=ONa) est prévu d'être le meilleur antioxydant et le plus puissant dans cette série de dérivés en phase gazeuse.

Les structures optimisées utilisées pour le calcul de la BDE en phase gazeuse sont représentées dans le schéma ci-dessous :

Composé A

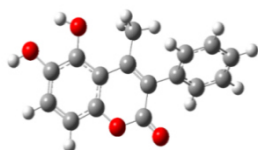


Neutre

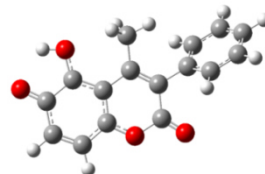


Radical

Composé B

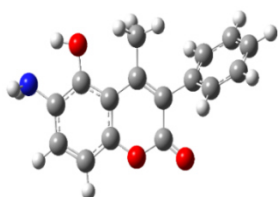


Neutre

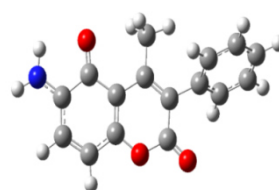


Radical

Composé C

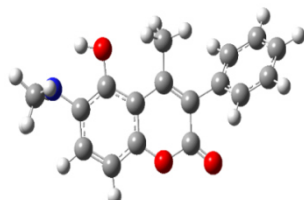


Neutre

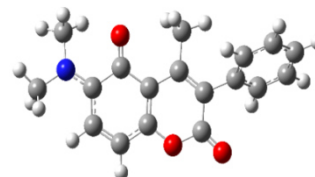


Radical

Composé D

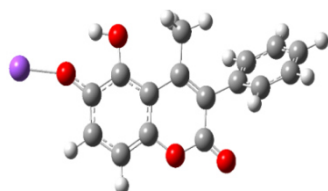


Neutre

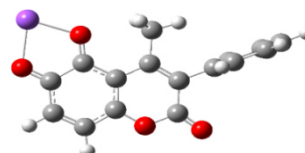


Radical

Composé E



Neutre



Radical

▪ **Dans le toluène :**

Tableau 4: Descripteurs thermochimiques dans le toluène.

	HAT		SPLET			SET-PT	
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
Expérimental							
A	350,9	364,9	377,1	741,9	658,3	83,7	741,9
Conçus							
B	315,3	363,5	342,9	706,4	648,8	57,6	706,4
C	298,7	366,1	323,6	689,7	614,3	75,4	689,7
D	323,1	392,3	321,9	714,2	594,2	120,0	714,2
E	233,9	362,4	262,6	625,0	509,8	115,2	625,0

- d'après les résultats obtenus dans le toluène, il s'avère que le mécanisme HAT est le plus favorisé thermodynamiquement parce que **le tableau 4** montre que les valeurs BDE sont inférieures aux celles du PA et IP les premières étapes des mécanismes SPLET et SET-PT respectivement.
- Les valeurs de BDE pour les composés étudiés sont classées par ordre décroissant :

$$\mathbf{A > D > B > C > E}$$

- Les plus faibles valeurs de BDE sont observées pour les composés conçus ce qui indique que ces composés sont des antioxydants prometteurs.
- Le composé **E** est le meilleur piègeur des radicaux libres

▪ **Dans le pentyléthanoate:**

Tableau 5 : Descripteurs thermochimiques dans le pentyléthanoate

	HAT		SPLET			SET-PT	
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
Expérimental							
A	356,7	240,0	376,7	616,7	590,4	26,3	616,7
Conçus							
B	322,3	239,8	342,5	582,3	575,5	6,7	582,3
C	303,2	242,4	320,7	563,2	535,5	27,7	563,2
D	322,1	262,8	319,3	582,1	516,3	65,9	582,1
E	247,7	242,0	265,7	507,7	446,8	60,9	507,7

- Dans l'eau :
- Tableau 6 : Descripteurs thermochimiques dans l'eau

	HAT		SPLET			SET-PT	
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
Expérimental							
A	357,6	137,3	407,0	544,3	529,5	14,8	544,3
Conçus							
B	327,4	137,7	376,4	514,1	518,4	-4,3	514,1
C	289,3	130,6	345,7	476,0	448,8	27,2	476,0
D	306,7	144,7	348,7	493,4	440,7	52,6	493,4
E	258,1	128,5	316,3	444,8	399,9	44,9	444,8

L'analyse des résultats donnés dans les tableaux indique que :

- ✓ les valeurs de PA sont inférieures aux valeurs de BDE et IP dans les deux solvants, ce qui indique que SPLET est le chemin de réaction le plus favorisé dans l'éthanoate de pentyl et l'eau.
- ✓ les valeurs de PA diminuent préférentiellement avec l'augmentation de la polarité du solvant, ce qui signifie que le processus de déprotonation est plus favorisé dans les solvants polaires.
- ✓ Les valeurs de (PA+ETE) pour les composés étudiés sont classées par ordre décroissant dans les milieux polaires comme suit :

$$\mathbf{A > B > D > C > E} \quad \text{(dans l'eau et dans l'éthanoate de pentyl)}$$

- ✓ La capacité antioxydante des composés en investigation est dans l'ordre

$$\mathbf{E > C > D > B > A}$$

- ✓ Les dérivés conçus ont des valeurs (PA+ETE) inférieures à celle du composé synthétisé (A).
- ✓ Le composé **E** (R=ONa) est prédit comme le meilleur piègeur des radicaux libres dans cette série de composés dans les **solvants polaires**.

Conclusion

D'après le calcul DFT, il s'avère que

-le mécanisme HAT s'est avéré être le mécanisme dominant dans la phase gazeuse et dans les solvants apolaires tandis que le SPLET est la voie thermodynamiquement favorable dans les solvants polaires. On note que le mécanisme SET-PT est défavorable dans les deux milieux.

-les dérivés conçus B-E possèdent une forte activité antioxydante par rapport à celle de la molécule synthétisée A.

Stabilité des radicaux formés

L'évaluation de la stabilité des radicaux des composés étudiés a été effectuée en utilisant deux méthodes :

➤ La distribution de spin

La densité de spin représente la distribution spatiale des électrons non-appariés, c'est une méthode très utile pour évaluer la stabilité d'un radical [9]. La figure (4,a) représente la distribution de la densité de spin des composés étudiés dans la phase gazeuse, les valeurs de la densité de l'atome d'oxygène varient entre 0,07 et 0,34. De plus, la distribution des densités de spins dans les solvants (figures 4,b,c, d) varient dans le même intervalle (0,07 et 0,34). Ces valeurs montrent que la densité de spin des radicaux formés est délocalisée, ce qui indique que ces radicaux sont stables et la molécule neutre est considérée comme un bon antioxydant.

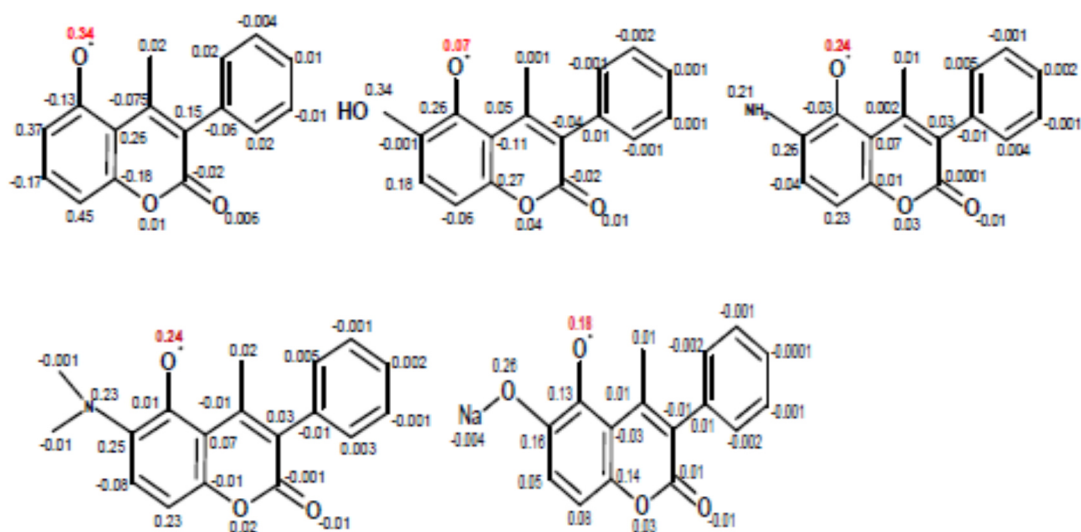


Figure 4.a: la distribution de la densité de spin dans la phase gaz des composés A-E

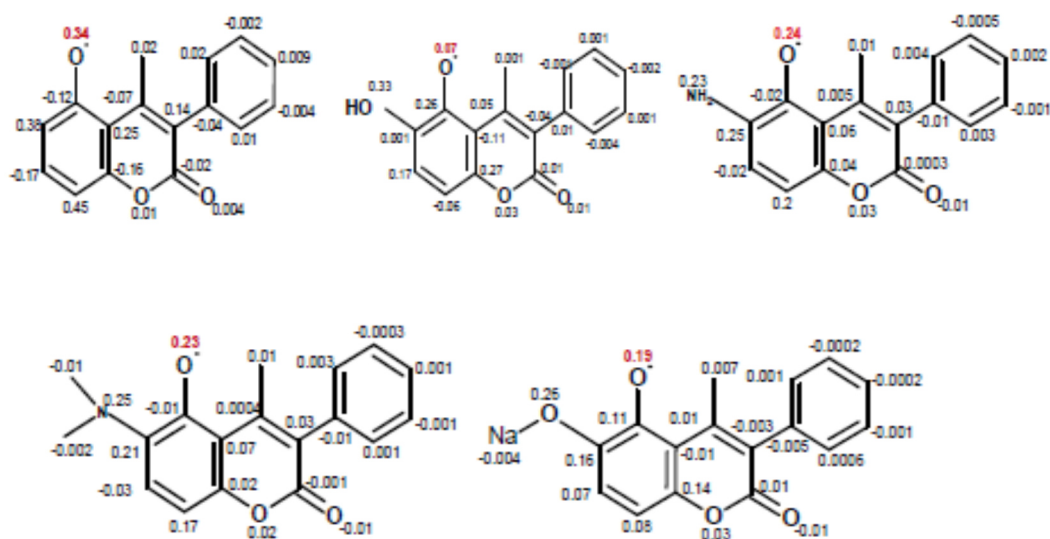


Figure 4.b : la distribution de la densité de spin dans le toluène des composés A-E

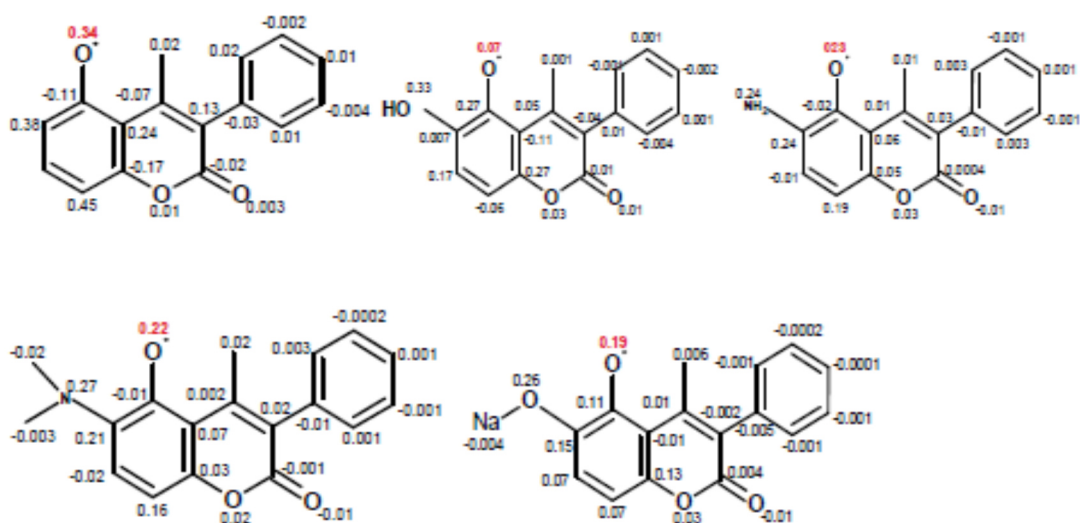


Figure 4.c: La distribution de la densité de spin dans l'éthanoate de pentyl des composés A-E

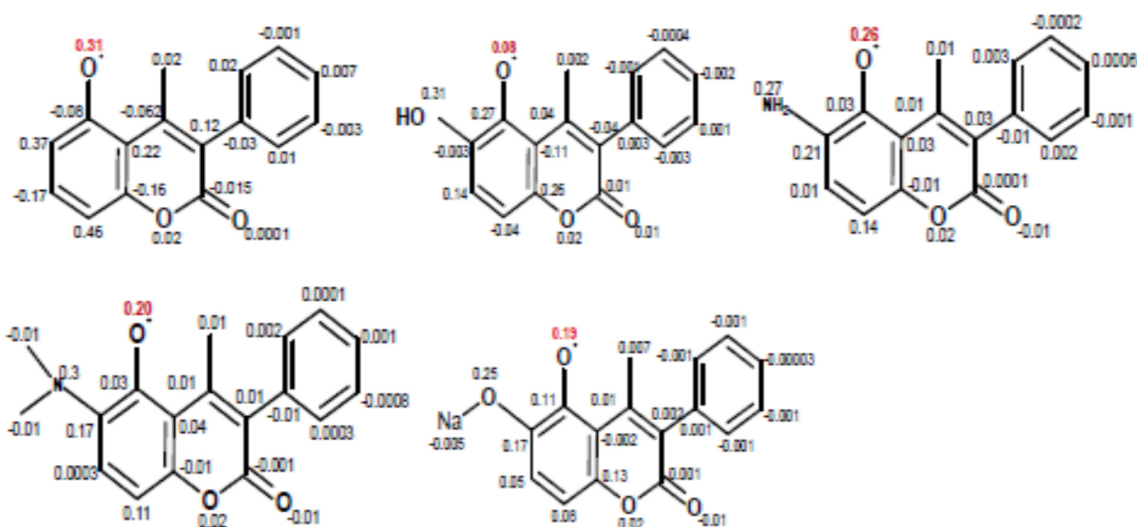
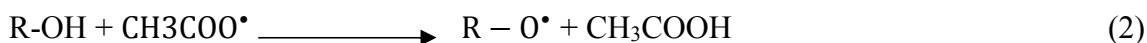


Figure 4.d : La distribution de la densité de spin dans l'eau des composés A-E

➤ La spontanéité de la réaction

Un processus spontané (thermodynamiquement possible) possède un changement négatif de l'énergie de Gibbs ($\Delta G < 0$).

Dans cette étude, nous avons calculé le ΔG pour les deux réactions suivantes:



$$\Delta G = \Sigma G (\text{produits}) - \Sigma G (\text{réactifs}) \quad (3)$$

Le calcul de ΔG est effectué en utilisant l'équation (3) et les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 7: le changement de l'énergie de Gibbs ΔG (kCal/mol) pour la réaction (1)

	Gaz	Toluène	Ethanoate de Pentyl	Eau
A	-29,0	-26,6	-27,4	-27,6
B	-34,8	-33,4	-33,6	-34,1
C	-39,2	-37,9	-39,2	-43,4
D	-33,6	-34,5	-33,7	-39,3
E	-57,9	-52,6	-50,1	-51,5

Tableau 8: La variation de l'énergie de Gibbs ΔG (kCal/mol) pour la réaction (2)

	Gaz	Toluène	Penty éthanoate	Eau
A	-1,7	-1,6	-1,3	-0,6
B	-7,6	-8,3	-7,5	-7,0
C	-11,9	-12,8	-13,1	-16,3
D	-6,3	-9,4	-7,6	-12,3
E	-30,6	-27,5	-24,0	-24,5

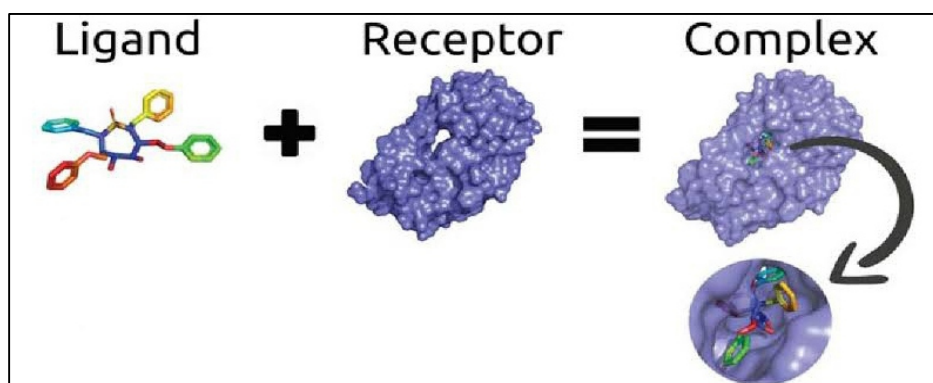
D'après les résultats obtenus dans les deux tableaux, on remarque que les valeurs de ΔG des deux réactions pour les composés A-E sont inférieures à 0 ($\Delta G < 0$) dans la phase gazeuse et dans les solvants utilisés. Ces résultats montrent que les réactions sont spontanées et rejoignent un état thermodynamiquement plus stable, ce qui indique que les radicaux formés sont stables.

Docking moléculaire

Le Docking moléculaire ou l'amarrage moléculaire est une sorte de modélisation bio-informatique, qui facilite la simulation des interactions moléculaire et la prédiction des modes de liaisons et l'affinité entre le récepteurs et le ligand, où le récepteur est une protéine ou oligomère de protéine, et le ligand est soit une petite molécule organique soit une autres protéine [10]. L'objectif principal du docking moléculaire est de trouver la meilleure position pour le ligand dans un récepteur, afin d'obtenir un complexe stable [11].

Cette technologie a été largement utilisée dans le domaine de la recherche sur la conception et la préparation des nouveaux médicaments pour plusieurs raisons [12]:

- Elle permet de synthétiser et réaliser des tests pharmacologie de suivi.
- Elle réduit le temps et le coût de la recherche.
- Elle permet d'éliminer la dangerosité de certains essais.



❖ Les types du docking moléculaire

Les types d'amarrage moléculaire les plus utilisés sont les suivants :

- **Docking rigide (lock and key)** : dans le cas du docking rigide, la géométrie interne du récepteur et du ligand est maintenue fixe pendant le docking [13].
- **Docking semi-flexible** : Au cours du processus de docking semi-flexible, la conformation du récepteur fixe reste inchangée, tandis que la conformation du ligand est modifiée. Par conséquent, il est évident que la longueur de la liaison ou l'angle de la partie non critique de la structure du ligand peut être fixée. L'amarrage semi-flexible est adapté à l'amarrage de petites molécules et macromolécules, telles que les protéines ou les acides nucléiques et les petites molécules de ligand. Il tient compte de l'influence des changements sur la structure du ligand et peut être utilisé dans un plus large éventail d'applications [14].
- **Docking flexible (Induced Fit)** : dans ce modèle le ligand reste flexible et l'énergie pour les différentes conformations du ligand s'adaptant à la protéine est calculée. Bien qu'elle prenne plus de temps [13], cette méthode peut évaluer de nombreuses conformations différentes possibles, ce qui la rend plus fiable. Le docking flexible est généralement utilisé pour étudier avec précision l'interaction entre les molécules [14].

❖ Les différents types d'interactions :

➤ Les forces de Van Der Waals

La théorie des forces de van der Waals a atteint un stade de développement tel qu'elle constitue un outil puissant pour l'étude théorique de nombreux systèmes biologiques [15]. La théorie de VDW a été proposée par J.D Van Der Waals, ces interactions sont d'origine électromagnétique.

Elles jouent un rôle très important dans la stabilité conformationnelle des protéines. On distingue trois types d'interactions de Van Der Waals [16]:

- ✓ Interaction entre deux dipôles permanents ou la force de Keesom.
- ✓ Interaction dipôle permanent-dipôle induit ou la force de Debye.
- ✓ Interaction entre deux dipôles permanents ou les forces de London.

➤ Liaison d'hydrogène

La liaison hydrogène est l'une des classes les plus importantes de l'interaction moléculaire en biologie. C'est une liaison chimique non covalente de type dipôle-dipôle entre deux molécules ou deux groupements de molécules. Cette interaction est particulièrement importante pour les protéines, où la liaison hydrogène permet l'organisation de plis

distincts et assure la stabilité de la protéine et également la sélectivité des interactions protéine-ligand qui sous-tendent la reconnaissance moléculaire [17].

➤ Les interactions hydrophobes

Les interactions hydrophobes sont importantes pour le pliage des protéines. Ceci est important pour maintenir une protéine stable et biologiquement active, car elle permet à la protéine de diminuer en surface et de réduire les interactions indésirables avec l'eau [18].

➤ les interactions électrostatiques

La force électrostatique est la force d'attraction ou de répulsion entre deux particules chargées, on peut citer trois types d'interactions : charge-charge, charge-dipôle, dipôle-dipôle. Elle joue un rôle important en biologie moléculaire puisqu'elle contribue au repliement et à la stabilité des protéines [19].

❖ Etapes du docking moléculaire

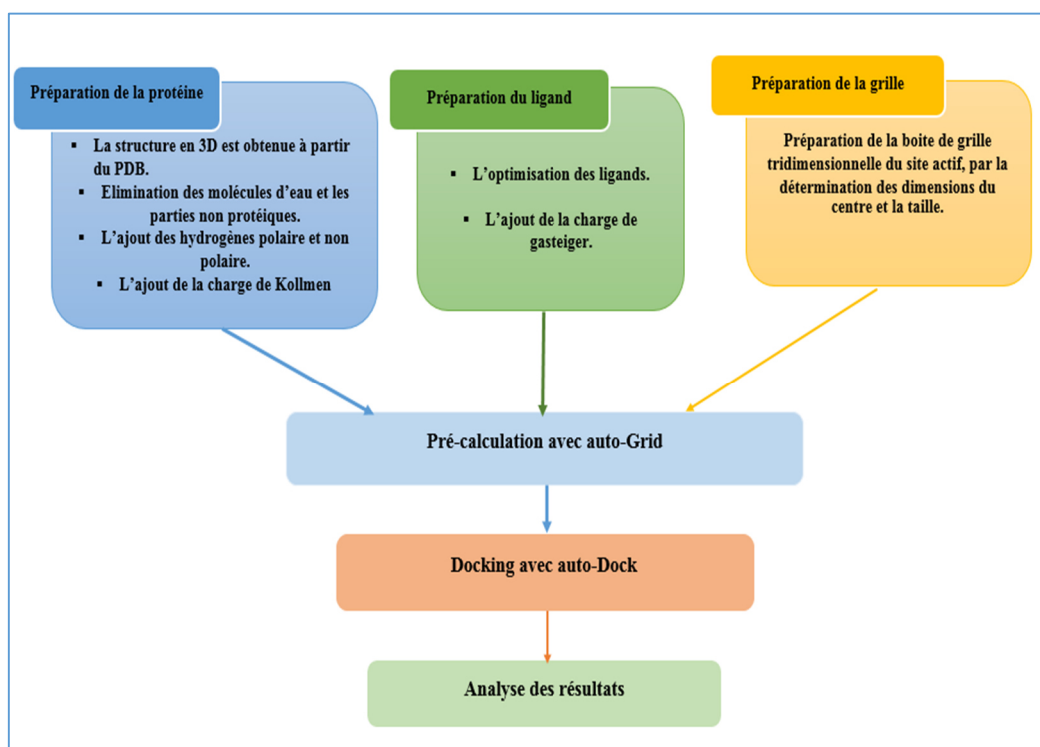
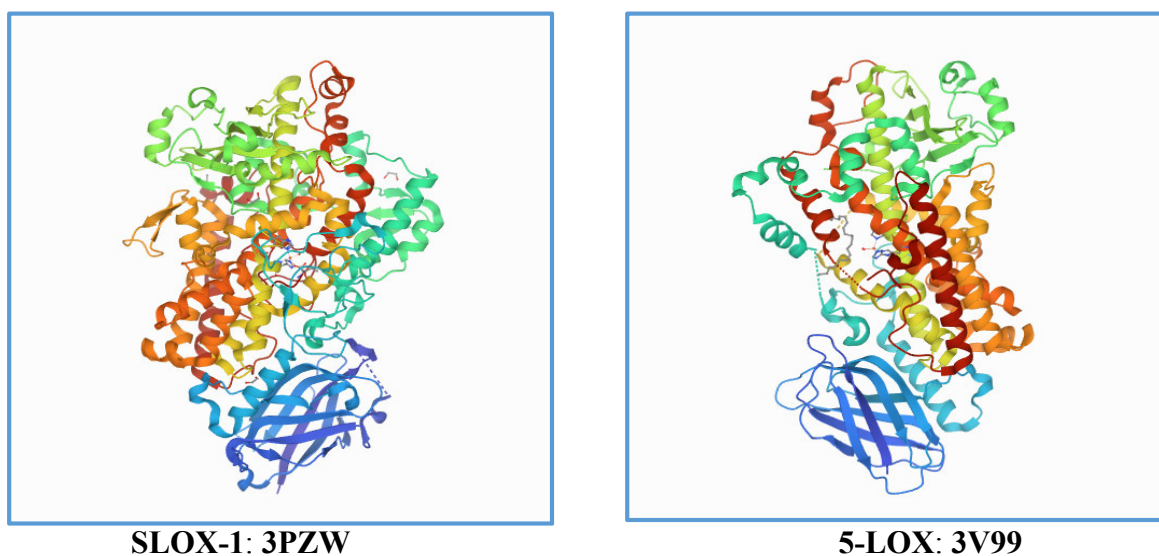


Figure 5: Les étapes du docking moléculaire.

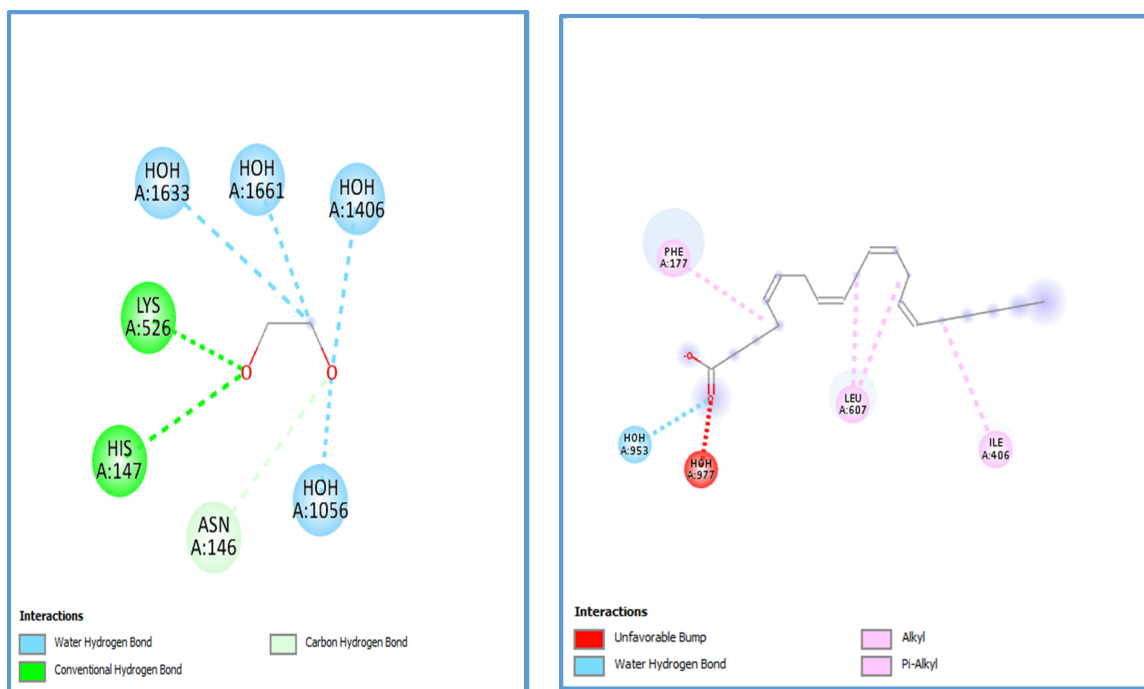
➤ La structure expérimentale des deux enzymes de la lipoxygénase :

Les protéines lipoxygénases (**LOX**) constituent une classe importante d'enzymes hydrolysant les lipides dans les organismes cellulaires. Elles sont des enzymes non hémiques contenant du fer qui catalysent la peroxydation des acides gras polyinsaturés, comme l'acide arachidonique et l'acide linoléique, produire des métabolites qui sont impliqués dans de nombreuses conditions pathologiques. Par conséquent, les inhibiteurs de la **LOX** ont attiré l'attention comme agents potentiels pour le traitement de divers maladies, y compris l'asthme, le psoriasis, les maladies inflammatoires et allergiques et agents anticancéreux [20].

- ✓ Dans notre étude nous avons utilisé deux enzymes, la lipoxygénase de soja ou **SLOX-1** (code PDB : **3PZW**) pour vérifier l'activité antioxydante des composés A-E et la 5-lipoxygénase **5-LOX** (code PDB : **3V99**) pour vérifier l'activité anti-inflammatoire des composés A-E.
- ✓ Les structures 3D des deux enzymes ont été extraites à partir de la banque de données de protéines PDB.



- **Figure 6:** Les structures 3D des enzymes SLOX-1 et 5-LOX.



SLOX-1: 3PZW

5-LOX : 3V99

- **Figure 7:** Le diagramme en 2D des interactions du site actif des enzymes.

➤ Afin de détecter correctement le site actif et le ligand, les dimensions du centre et la taille de la boîte de grille pour les deux enzymes sont illustrés dans le tableau suivant :

- **Tableau9 :** Les dimensions de la boîte de grille des deux enzymes.

	SLOX-1	5-LOX
Centre	X=+51,023	X=+19.286
	Y=+33,295	Y=-75.702
	Z=+10.748	Z=-35.176
Taille	X=60	X=50
	Y=40	Y=70
	Z=20	Z=70

- La préparation des deux protéines a été réalisée suivant ces étapes :
 - Elimination des molécules d'eau.
 - Elimination des parties non protéiques (pour le SLOX-1 sont : Fe2840, EDO8041, EDO842, EDO843, EDO844, ACT845, et pour 5-LOX sont : PHE177, HOHA953, HOHA977, LEUA607, ILE406).
 - L'ajout des hydrogènes polaires et non polaires.
 - L'ajout de la charge de Kollman.
- La préparation des ligands a été effectuée suivant ce chemin :
 - Les géométries des composés A-E ont été optimisées avec la méthode M062X et la base 6-311++G (d, p).
 - L'ajout de la charge de Gasteiger.
- La simulation de l'amarrage moléculaire des composés A-E avec les deux protéines a été faite en utilisant le logiciel Auto Dock Tools, afin de trouver la bonne position du ligand dans le récepteur et d'obtenir un complexe stable avec une faible énergie libre d'interaction.

Les résultats du docking sont résumés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau10: les résultats du docking avec SLOX-1.

Composés	ΔG (kcal/mol)	Constante d'inhibition
A	-8.14	1.08
B	-7.89	1.63
C	-8.13	1.09
D	-9.31	150.31
E	-8.94	276.32

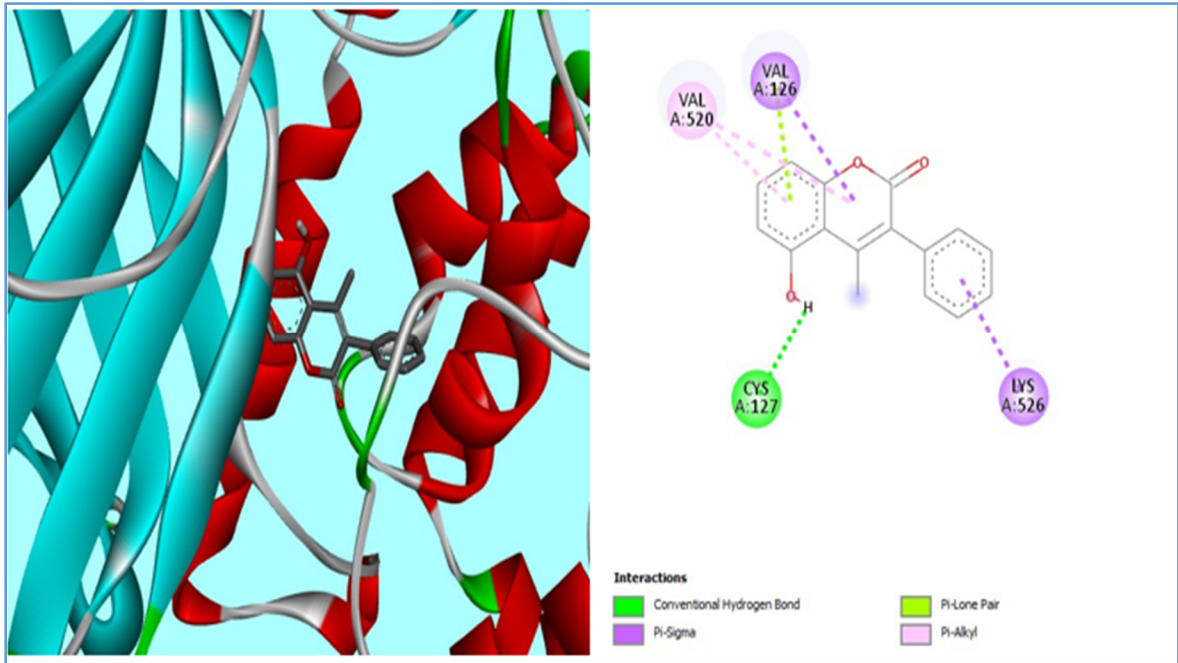


Figure 8: les structures en 2D et en 3D pour le docking du composé A.

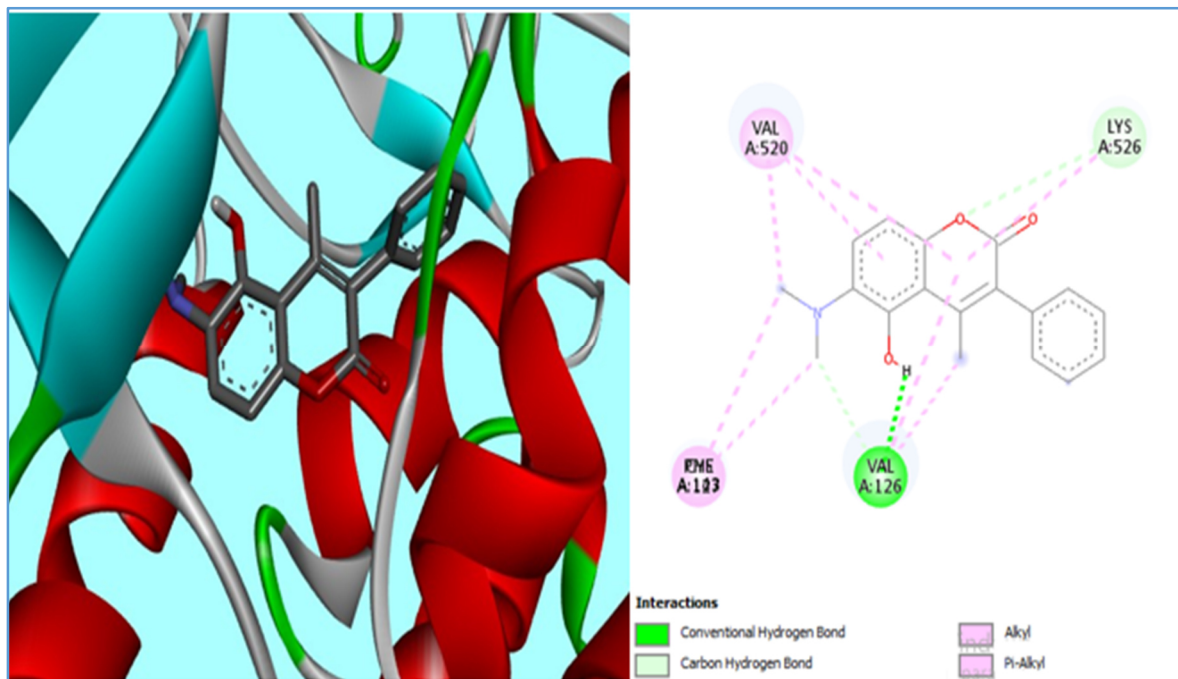


Figure 9: les structures en 2D et en 3D pour le docking du composé D

Chapitre III : Résultats et Discussion

Les résultats du tableau 10 montrent que tous les composés étudiés forment des interactions avec les résidus des acides aminés clés du site actif.

D'après les résultats obtenus dans les figures 8-9, le composé D possède la plus faible énergie libre d'interaction ($\Delta G = -9,31$ Kcal/mol) et forme des liaisons d'hydrogène avec VAL520 et PHE123, et des interactions hydrophobes avec LYS526 et VAL126 ce qui indique que l'activité inhibitrice du composé D est possible en raison de l'obstruction des substrats pour atteindre le site actif de la SLOX-1 basé sur le fait que la lipoxygénation, se produit via un radical libre centré sur le carbone d'une chaîne lipidique et la majorité des inhibiteurs de LOX sont des antioxydants [1].

Etude de l'activité anti-inflammatoire des composés A-E

- **Tableau11:** les résultats du docking avec 5-LOX.

Composés	ΔG (kcal/mol)
A	-7,03
B	-7,21
C	-7,36
D	-6,79
E	-5,48

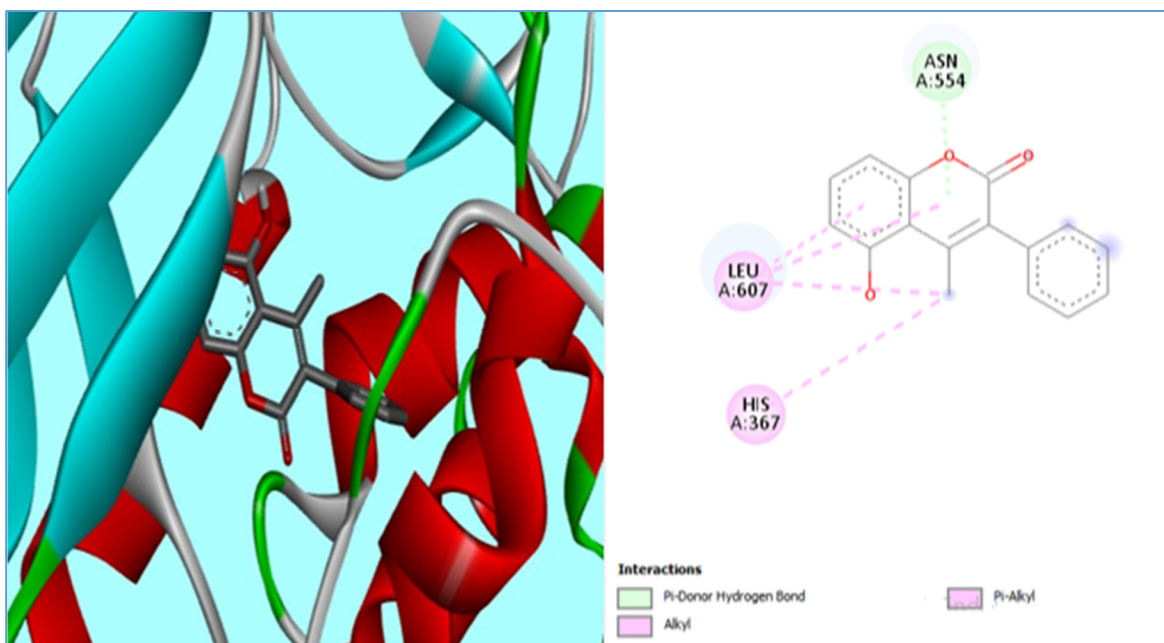


Figure 10: les structures en 2D et en 3D pour le docking du composé A

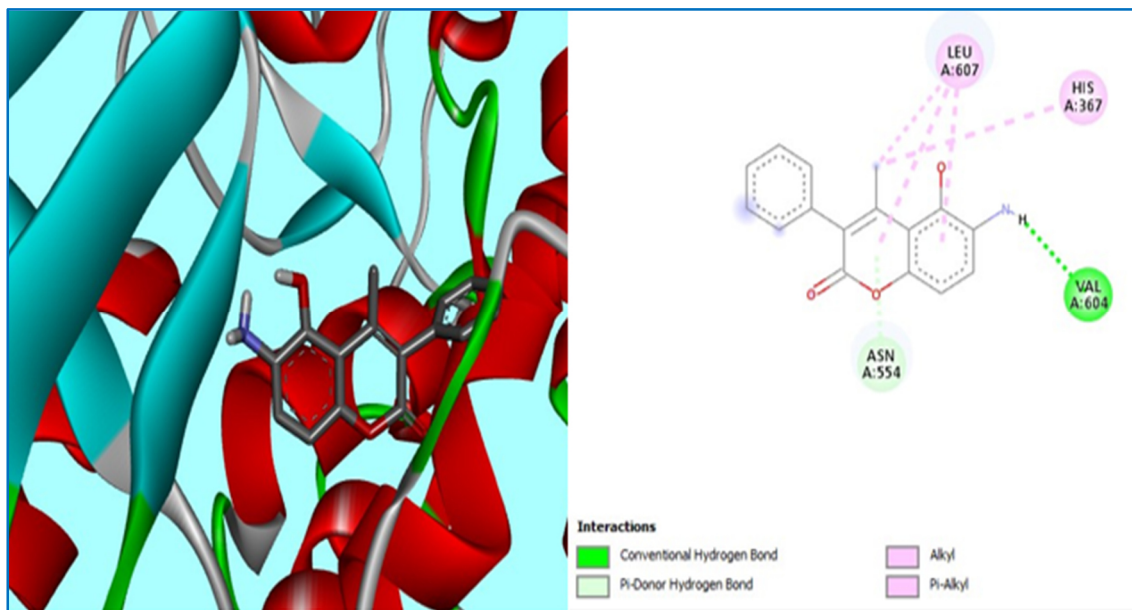


Figure 11: les structures en 2D et en 3D pour le docking du composé C

➤ D'après les résultats obtenus dans le tableau 11 on remarque que le composé **C** présente la plus faible énergie libre d'interaction ($\Delta G = -7.36$ Kcal/mol) dans cette série de composés, et le composé C a des liaisons d'hydrogène avec **VAL604** et **ASN554**, et des interactions hydrophobes avec **HIS367** et **LEU607**, ce qui indique que le composé **C** est prédit d'être le dérivé qui possède la meilleure activité anti-inflammatoire dans cette série de composés.

Conclusion

*Tous les analogues conçus ont montré une très bonne activité antioxydante par rapport à la coumarine 5-HMPC synthétisée. Parmi eux, le composé **D** s'est avéré être le meilleur antioxydant et le dérivé **C** était le meilleur candidat anti-inflammatoire.*

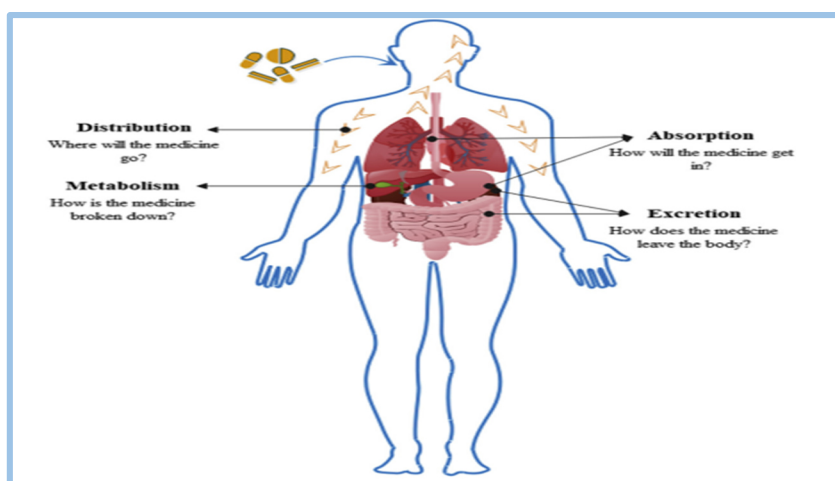
III.4. Etude des propriétés ADME et Drug-likeness des composés 5-HMPC et ses dérivés conçus

De bonnes activités pharmacologiques ne suffisent pas pour qu'un composé devienne un candidat-médicament. Il est bien connu que les propriétés absorption, distribution, métabolisme et excrétion (ADME) d'une molécule sont l'une des principales raisons de son échec dans les essais cliniques [21]. Par conséquent, ces propriétés pharmacocinétiques jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux [21, 23].

Après l'étude docking des activités antioxydante et anti-inflammatoire du composé 5-HMPC et ses dérivés conçus B-E, nous avons étudié leurs propriétés ADME.

L'évaluation des propriétés ADME a été réalisée dans notre étude avec le serveur web Swiss ADME en utilisant SMILES.

❖ 4.1. Les propriétés ADME



❖ 4.1.1. L'absorption

L'absorption in vivo des médicaments peut être décrite de manière générale comme le processus par lequel un médicament passe du site d'administration à la circulation systémique. Les principaux sites d'absorption sont le tractus gastro-intestinal et la peau [24], elle peut être déterminée par diverses techniques et dans certains cas, peut être décrite en termes de perméabilité ou de solubilité du médicament.

❖ 4.1.2. Distribution

Une fois qu'un médicament est absorbé dans la circulation sanguine, il peut être transporté dans tout l'organisme. Ce processus, appelé distribution, est réversible ; pendant que certaines molécules interagissent avec des récepteurs sur les membranes cellulaires ou à l'intérieur des cellules, d'autres molécules peuvent retourner dans la circulation sanguine [25].

Ce processus reflète un certain nombre de facteurs physiologiques et les propriétés physicochimiques particulières de chaque médicament [26].

❖ 4.1.3. Métabolisme

Le métabolisme fait intervenir des enzymes pour la biotransformation d'un médicament, c'est le processus par lequel le médicament est chimiquement converti dans l'organisme en un métabolite [26].

❖ 4.1.4. Excrétion

Lorsqu'un médicament est absorbé et distribué dans l'organisme, il doit être éliminé par la suite, sinon les concentrations du médicament continueraient à augmenter avec chaque dose successive. L'élimination complète du médicament de l'organisme est appelée excrétion. L'excrétion dans l'urine est l'un des mécanismes les plus importants de l'élimination des médicaments [25].

Propriétés Druglikeness

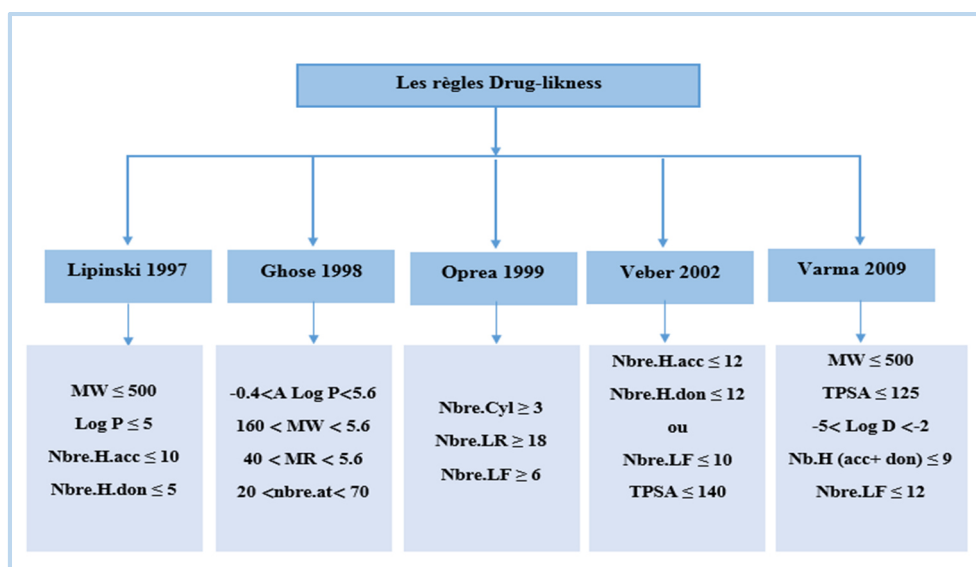


Figure19: Les différentes règles du Drug-likeness et leurs critères.

Chapitre III : Résultats et Discussion

- Les structures en 2D sont converties en **SMILES** (Simplified Molecular
- **Input Line Entry System**) à l'aide du logiciel **ADC/ChemSketch**.
- Les SMILES des composés A-E sont résumés dans le **tableau 12**.

Tableau 12: les SMILES des composés A-E

Les composés		SMILES
A	R=H	<chem>Oc1cccc2OC(=O)C(=C(C)c21)c1cccc1</chem>
B	R=OH	<chem>Oc1ccc2OC(=O)C(=C(C)c2c1O)c1cccc1</chem>
C	R=NH2	<chem>Nc1ccc2OC(=O)C(=C(C)c2c1O)c1cccc1</chem>
D	R=NME2	<chem>CN(C)c1ccc2OC(=O)C(=C(C)c2c1O)c1cccc1</chem>
E	R=ONa	<chem>[Na]Oc1ccc2OC(=O)C(=C(C)c2c1O)c1cccc1</chem>

Les propriétés physicochimiques de chaque composé sont regroupées dans les tableaux 13 et 14.

Tableau 13 : les propriétés physico-chimiques des composés A-E.

	Formule	MW g/mol	MR	Nb.at lourds	Nb.at.ar lourds	Csp3	n.Hacc	n.Hdon	n.rot	TPSA Å ²
A	$C_{16}H_{12}O_3$	252.26	74.91	19	16	0.06	3	1	1	50.44
B	$C_{16}H_{12}O_4$	268.26	76.93	20	16	0.06	4	2	1	70.67
C	$C_{16}H_{13}NO_3$	267.28	97.31	20	16	0.06	3	2	1	76.46
D	$C_{18}H_{17}NO_3$	295.33	89.12	22	16	0.17	3	1	2	53.68
E	$C_{16}H_{11}NaO_4$	290.25	75.54	21	16	0.06	4	1	2	59.67

Tableau 14: la lipophile et la solubilité des composés A-E.

	Solubilité (Ali)				Classe
	Consensus $\log P_{O/W}$	Log S	S (Mg/ml)	S (Mol/l)	
A	3.12	-3.84	3.67E-02	1.45 E-04	Soluble
B	2.75	-3.89	3.46E-02	1.29 E-04	Soluble
C	2.54	-3.67	5.74 E-02	2.15 E-04	Soluble
D	3.20	-4.03	2.75 E-02	9.33 E-05	modérément soluble
E	2.18	-3.98	3.04E-02	1.05 E-04	Soluble

Le **tableau 14** indique que:

- les composés A, B, C, E sont solubles dans l'eau ($\text{Log } S < -2$) et le composé D présente une solubilité modérée avec $\text{Log } S < -4$.
- les composés A-E possèdent des coefficients de partage $\text{log}P$ qui dépassent 2 ce qui indique que ces composés ont un caractère lipophile.

❖ 4.5.3. Les propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés incluses par Swiss ADME pour prédire la pharmacocinétique d'un composé sont :

- ✓ L'absorption gastro-intestinale GI.
- ✓ Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique BBB (Blood-Brain-Barrier permeability).
- ✓ inhibiteurs des enzymes CYP.
- ✓ substrat de la P-gp.
- ✓ perméation cutanée $\text{Log}K_p$.

Tableau 15 : les propriétés pharmacocinétiques des composés A-E

	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Log Kp (cm/s)
A	haute	oui	Non	Non	Non	Non	Non	-5.63
B	haute	oui	Non	Non	Non	Non	Non	-5.98
C	haute	oui	oui	Non	Non	Non	Non	-6.21
D	haute	oui	Non	Non	oui	oui	oui	-5.81
E	haute	oui	oui	Non	Non	Non	Non	-5.90

- D'après les résultats obtenus dans le **tableau 15**, L'absorption gastro-intestinale GI des composés A, B, C, D et E chez l'homme s'est avérée élevée sans BBB, ce qui indique que nos composés peuvent être absorbés facilement par l'intestin [27-29].
- Les résultats obtenus ont révélé que tous les composés sont BBB-positifs, ce qui est nécessaire pour l'activité de plusieurs enzymes tel que l'acétylcholinestérase.
- Les composés C et E sont des substrats de la P-gp, ce qui montre que les deux composés peuvent être éflués du tube digestif ou du cerveau. Par contre, les

composés A, B, D présentent des réponses négatives donc ne sont pas des substrats de la P-gp [30].

- Les composés A, B, C et E présentent une réponse négative pour tous les coenzymes de CYP [31]. Cela signifie que ces candidats A, B, C et E présentent un bon métabolisme. Cependant, le composé D présente une réponse positive pour l'activité des quatre enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ce qui indique qu'il peut subir un mauvais métabolisme.

❖ 4.5.4. Les règles Drug-likeness

La vérification des règles Drug-likeness a été effectuée à l'aide du serveur web ADMETlab en utilisant SMILES, les résultats sont cités dans le tableau suivant.

- **Tableau 16** : vérification des règles Drug-likeness pour les composés A-E.

	MW	MR	Log P	TPSA	n.H acc	n.Hdon	n.At	Lipinski	Ghose	Veber
A	252.269	74.322	3.474	50.44	3	1	31	Oui	Oui	Oui
B	268.268	75.987	3.18	70.67	4	2	32	Oui	Oui	Oui
C	267.284	78.734	3.056	76.46	4	2	33	Oui	Oui	Oui
D	295.338	88.649	3.54	53.68	4	1	39	Oui	Oui	Oui
E	290.25	80.704	2.936	59.67	4	1	32	Oui	Oui	Oui

- Le composé 5-HMPC et les quatre analogues (B, C, D et E) obéissent aux critères des trois règles Lipinski, Ghose et Veber. Ceci indique que ces composés peuvent être considérés comme semi-médicaments.

Conclusion

Les prédictions ADME et Druglikeness montrent que les composés A-E ont un bon profil pharmacocinétique.

Références du chapitre III

- [1] E. Kavetsou et al., « Novel 3-aryl-5-substituted-coumarin analogues: Synthesis and bioactivity profile », *Drug Dev. Res.*, vol. 81, n° 4, p. 456-469, 2020, [doi: 10.1002/ddr.21639](https://doi.org/10.1002/ddr.21639).
- [2] J.-J. Zhu et J.-G. Jiang, « Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure-Activity Relationships », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 62, n° 14, p. 1701073. 2018, [doi: 10.1002/mnfr.201701073](https://doi.org/10.1002/mnfr.201701073).
- [3] ATTOUI YAHIA Hassina, « Contribution De La Modélisation Moléculaire A L'étude Des Propriétés Structurales Et Electroniques Du Complexe D'inclusion Benzocaine/ β -Cyclodextrine Par Les Méthodes Quanto-Chimiques » UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, 2018. p. 113.
- [4] « FERIEL, BOUNAR, and SEBANE NOUHED. "Etude comparative par la méthode DFT des complexe d'inclusion du zaltoprofène avec la beta-cyclodextrine et la cucurbit 7urile." » l'université 8 Mai 1945 Guelma, 2021.
- [5] A. V. Marenich, C. J. Cramer, et D. G. Truhlar, « 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*, vol. 113, n° 18, p. 6378-6396, 2009, [doi: 10.1021/jp810292n](https://doi.org/10.1021/jp810292n).
- [6] G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, et N. Russo, « Antioxidant properties of several Coumarin-Chalcone hybrids from theoretical insights. », *RSC Adv.*, p. 12, 2012.
- [7] Z. Marković, J. Tošović, D. Milenković, et S. Marković, « Revisiting the solvation enthalpies and free energies of the proton and electron in various solvents », *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1077, p. 11-17, 2016, [doi: 10.1016/j.comptc.2015.09.007](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.09.007).
- [8] H. Mansouri et S. M. Mekelleche, « Radical scavenging activity of hydroxycinnamic acids in polar and nonpolar solvents: A computational investigation », *J. Theor. Comput. Chem.*, vol. 19, n° 08, p. 2050032, 2020, [doi: 10.1142/S0219633620500327](https://doi.org/10.1142/S0219633620500327).
- [9] « 9 ()Bertrand, Patrick. "Annexe 5 - Notion de densité de spin". La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique: Fondements, Les Ulis: EDP Sciences, 2021, pp. 321-328. [doi:10.1051/978-2-7598-0914-1.c016](https://doi.org/10.1051/978-2-7598-0914-1.c016)
- [10] N. Brooijmans et I. D. Kuntz, « Molecular Recognition and Docking Algorithms », *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, vol. 32, n° 1, p. 335-373, 2003, [doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532](https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532).
- [11] S. Agarwal et R. Mehrotra, « An overview of Molecular Docking », p. 5, 2016.
- [12] J. Fan, A. Fu, et L. Zhang, « Progress in molecular docking », *Quant. Biol.*, vol. 7, n° 2, p. 83-89, 2019, [doi: 10.1007/s40484-019-0172-y](https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y).
- [13] « Ouassaf, M. (2019). Contribution à la découverte de médicaments par une étude computationnelle de plusieurs séries de molécules hétérocycliques (Doctoral dissertation, Université Mohamed Kheider-Biskra). »
- [14] X. Tao et al., « Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review », *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 55, n° 1, p. 33-45, 2020, [doi: 10.1111/ijfs.14325](https://doi.org/10.1111/ijfs.14325).
- [15] J. N. Israelachvili, « Van der Waals forces in biological systems », *Q. Rev. Biophys.*, vol. 6, n° 4, p. 341-387, 1973, [doi: 10.1017/S0033583500001566](https://doi.org/10.1017/S0033583500001566).
- [16] C. M. Roth, B. L. Neal, et A. M. Lenhoff, « Van der Waals interactions involving proteins », *Biophys. J.*, vol. 70, n° 2, p. 977-987, 1996, [doi: 10.1016/S0006-3495\(96\)79641-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79641-8).
- [17] R. E. Hubbard et M. Kamran Haider, « Hydrogen Bonds in Proteins: Role and Strength », in *eLS*, 1^{re} éd., John Wiley & Sons, Ltd, Éd. Wiley, 2010. [doi: 10.1002/9780470015902.a0003011.pub2](https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0003011.pub2).
- [18] « Garrett, R., & Grisham, C. M. (2005). *Biochemistry*. Belmont. CA: Thomson Brooks/Cole, 32005. »
- [19] H. B. M. Shashikala, A. Chakravorty, et E. Alexov, « Modeling Electrostatic Force in Protein-Protein Recognition », *Front. Mol. Biosci.*, vol. 6, p. 94, sept. 2019, [doi: 10.3389/fmolb.2019.00094](https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00094).

- [20] N. T. El-Shamy, A. M. Alkaoud, R. K. Hussein, M. A. Ibrahim, A. G. Alhamzani, et M. M. Abou-Krishna, « DFT, ADMET and Molecular Docking Investigations for the Antimicrobial Activity of 6,6'-Diamino-1,1',3,3'-tetramethyl-5,5'-(4-chlorobenzylidene)bis[pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione] », *Molecules*, vol. 27, n° 3, p. 620, 2022, [doi: 10.3390/molecules27030620](https://doi.org/10.3390/molecules27030620).
- [21] T. Żolek et D. Maciejewska, « Theoretical evaluation of ADMET properties for coumarin derivatives as compounds with therapeutic potential », *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 109, p. 486-502, 2017, [doi: 10.1016/j.ejps.2017.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.036).
- [22] F. Cheng et al., « admetSAR: A Comprehensive Source and Free Tool for Assessment of Chemical ADMET Properties », *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 52, n° 11, p. 3099-3105, 2012, [doi: 10.1021/ci300367a](https://doi.org/10.1021/ci300367a).
- [23] C.-Y. Jia, J.-Y. Li, G.-F. Hao, et G.-F. Yang, « A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery », *Drug Discov. Today*, vol. 25, n° 1, p. 248-258, 2020, [doi: 10.1016/j.drudis.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014).
- [24] B. Chandrasekaran, S. N. Abed, O. Al-Attraqchi, K. Kuche, et R. K. Tekade, « Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties », in *Dosage Form Design Parameters*, Elsevier, 2018, p. 731-755. [doi: 10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X).
- [25] Sakai, J. B. « Pharmacokinetics: The absorption, distribution, and excretion of drugs. *Pract. Pharmacol. Pharm. Tech* », 2008, p30.
- [26] J. Lin, D. Sahakian, S. de Morais, J. Xu, R. Polzer, et S. Winter, « The Role of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity in Drug Discovery », *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 3, n° 10, p. 1125-1154, mai 2003, [doi: 10.2174/1568026033452096](https://doi.org/10.2174/1568026033452096).
- [27] S. Kar et J. Leszczynski, « Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates », *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 15, n° 12, p. 1473-1487, déc. 2020, [doi: 10.1080/17460441.2020.1798926](https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1798926).
- [28] Mahanthesh MT, Ranjith D, Raghavendra Yaligar, Jyothi R, Narappa G and Ravi MV, « Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub », 2020, p. 11.
- [29] Ranjith, D., & Ravikumar, C. « SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Ipomoea mauritiana* Jacq. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* » 2019.
- [30] P. H. Riyadi et al., « SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Spirulina platensis* », *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 890, n° 1, p. 012021, 2021, [doi: 10.1088/1755-1315/890/1/012021](https://doi.org/10.1088/1755-1315/890/1/012021).
- [31] S. B. Udugade, R. C. Doijad, et B. V. Udugade, « In silico evaluation of pharmacokinetics, Drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of momordicin1: an activity chemical constituent of *MOMORDICA CHARANTIA* » 2019.

Conclusion générale

Conclusion Générale

Dans ce mémoire, nous avons réalisé une étude théorique et computationnelle afin d'évaluer la capacité du piégeage des radicaux libres de nouveaux analogues de la coumarine 3-aryle-5-substituée. L'étude a été faite en considérant trois mécanismes :

- ❖ **HAT** (Hydrogen Atom Transfer).
- ❖ **SPLET** (Single Electron Transfer -Proton Transfer).
- ❖ **SET-PT** (Single Electron Transfer – Proton Transfer).

L'activité antioxydante in vitro du dérivé 5-hydroxy-4-méthyl-3-phényl-chromen-2-one (**5-HMPC**) synthétisée a été évaluée expérimentalement par leur capacité très puissance à inhiber la peroxydation lipidique. A partir de ce résultat nous avons conçu de nouveaux analogues du **5-HMPC** par substitution en position ortho du groupe OH par des groupements donneurs afin d'améliorer l'activité antioxydante.

Les calculs des descripteurs ont été faits dans la phase gazeuse et dans les solvants (l'eau, toluène, pentyléthanoate) en utilisant la fonctionnel **M06-2X**, la base **6-31++G (d, p)** et le modèle de solvation **SMD**.

Les résultats obtenus dans l'étude thermochimique permettent de tirer les conclusions suivantes :

- ❖ Le **HAT** est le mécanisme le plus favorable thermodynamiquement dans la phase gazeuse et le toluène.
- ❖ Le mécanisme **SPLET** est le plus favorable thermodynamiquement dans l'eau et l'éthanoate de pentyl.
- ❖ Nous avons pu améliorer l'activité antioxydante du composé **5-HMPC** par ortho électro-donneur substitution.

A < D < B < C < E (dans la phase gazeuse et dans le toluène)

A < B < D < C < E (dans l'eau et dans l'éthanoate de pentyl).

- ❖ Le composé **E** (R=ONa) est prédit comme le meilleur piègeur des radicaux libres dans cette série de composés dans la phase gazeuse et dans les solvants.
- ❖ La distribution de densité de spin du composé et des dérivés conçus (B-E) dans la phase gazeuse ainsi dans les solvants montre qu'il y a une faible concentration sur l'oxygène radicalaire ce qui indique que la densité totale est délocalisée sur tous les atomes du cycle et que les radicaux formés sont stables et la molécule neutre est un bon antioxydant.

Conclusion Générale

Dans cette étude, nous avons effectué une simulation docking moléculaire pour vérifier l'activité antioxydante et anti-inflammatoire du composé **5-HMPC** ainsi que ses analogues conçus, en utilisant deux enzymes de la lipoxigénase le **SLOX-1** (code PDB : **3PZW**) et le **5-LOX** (code PDB : **3V99**) respectivement.

- ❖ Les résultats obtenus montrent que tous les composés forment des interactions avec les deux enzymes.
- ❖ le composé D possède la plus faible énergie libre d'interaction avec l'enzyme SLOX-1, ce qui indique que l'activité inhibitrice de composé D est possible et la majorité des inhibiteurs de LOX sont les antioxydants.
- ❖ le composé C possède la plus faible énergie libre d'interaction avec 5-LOX, ce qui indique que le composé C présente une forte activité anti-inflammatoire et que l'activité inhibitrice de 5-LOX est possible, ce qui confirme leur pouvoir antioxydant.

Enfin, les prédictions ADME et Druglikeness montrent que les composés A-E ont un bon profil pharmacocinétique.

Comme perspectives possibles de cette étude, nous envisageons de :

- mener une étude cinétique de ces composés avec les radicaux HOO^\bullet et $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$
- améliorer l'activité antioxydante de la coumarine 3-aryl-5-substituée par substitution en position ortho du groupe OH avec d'autres groupements donneurs.
- utilisation d'autre programme pour la simulation docking moléculaire telle que GOLD, Flex, DOCK et ICM.

ملخص

الكومارين هي منتجات طبيعية لعائلة البنزوبيرون، ولديها العديد من الأنشطة البيولوجية التي تزيد من إمكاناتها العلاجية، في هذا العمل قمنا بدراسة نظرية و حاسوبية بهدف:

- تقييم النشاط المضاد للأكسدة لمشتقات الكومارين الجديدة.
- تصميم مركبات جديدة مماثلة من 5-هيدروكسي-4-ميثيل-3-فينيل-2-ون لتحسين الخاصية المضادة للأكسدة من خلال دراسة ثلاث آليات HAT، SPLET، SET-PT، تم إجراء الحسابات باستخدام الطريقة M06-2X و القاعدة 6-31++G (d, p) فيالوسط الغازي وفي المذيبات باستخدام نموذج SMD.
- التحقق من النشاط المضاد للأكسدة والالتهابات للمركب 5-HMPC ومشتقاتها لمصممة عن طريق الالتحام الجزيئي.
- تحديد قواعد DrugLikness والخصائص ADMET للمركبات المدروسة.

الكلمة المفتاحية: الكومارين، مضادات الأكسدة، مضادات الالتهاب، M06-2X، الالتحام الجزيئي، ADMET، Drug-likness

Résumé

Les coumarines sont des produits naturels de la famille des benzopyrones, elles possèdent plusieurs activités biologiques ce qui augmente leur potentiel thérapeutique. Dans notre présent travail on a réalisé une étude théorique et computationnelle afin de:

- Evaluer l'activité antioxydante des nouveaux dérivés de coumarines.
- Concevoir de nouveaux analogues du composé 5-hydroxy-4-méthyl-3-phényl-chromen-2-one, avec une capacité antioxydante améliorée, en considérant trois mécanismes HAT, SPLET, SET-PT.
- Les calculs ont été faits à l'aide de la fonctionnelle M06-2X et la base 6-31++G (d, p) dans la phase gazeuse et dans les solvants (l'eau, toluène, pentyléthanoate) en utilisant le modèle SMD.
- Vérifier l'activité antioxydante et anti-inflammatoire du composé 5-HMPC et ses dérivés conçus par le docking moléculaire.
Prédire les propriétés pharmacocinétiques ADMET pour le composé 5-HMPC ainsi que pour les dérivés conçus.

Mot clé: coumarine, antioxydant, anti-inflammatoire, M06-2X, docking, ADMET, DrugLikness.

Abstrat

Coumarins are natural products of the benzopyrone family, they possess several biological activities which increase their therapeutic potential. In our present work, we have carried out a theoretical and computational study in order to:

- Evaluate the antioxidant activity of new Coumarin derivatives.
- Designed new analogues of the compound 5-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-chromen-2-one, with improved antioxidant capacity, including three mechanisms HAT, SPLET, SET-PT.
- The Calculations were made using the M06-2X functional and the 6-31++G (d, p) basis in the gas phase and in the solvents (water, toluene, pentylethanoate) using the SMD model.
- Verify the antioxidant and anti-inflammatory activity of the compound 5-HMPC and their derivatives designed by molecular docking.
- Determine the DrugLikness rules and predict the ADMET pharmacokinetic properties for the compound 5-HMPC as well as for the designed drifts.

Key word: Coumarin, antioxidant, anti-inflammatory, M06-2X, docking, ADMET, DrugLikness.