

RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix – Travail – Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDE I

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES,
TECHNOLOGIE ET GÉOSCIENCES

UNITÉ DE RECHERCHE DE FORMATION
DOCTORALE EN CHIMIE ET
APPLICATIONS



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace – Work – Fatherland

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCES, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

DOCTORAL RESEARCH UNIT IN
CHEMISTRY AND APPLICATIONS

DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE

DEPARTMENT OF ORGANIC CHEMISTRY

LABORATOIRE DE SUBSTANCES NATURELLES ET THÉRAPEUTIQUES (ENS)

LABORATORY OF NATURAL PRODUCTS AND THERAPEUTICS (HTTC)

ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ PUTATIVE DES JOZIKNIPHOLONES A ET B PAR LA THÉORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITÉ CONCEPTUELLE

Mémoire présenté et soutenu en accomplissement partiel en vue de l'obtention du diplôme de
Master en Chimie organique

Par :

CAMDEU Mc Richy

Licenciée en Chimie

Matricule : 1902912



Sous la direction de :

Auguste ABOUEM À ZINTCHEM (ENS)
(Maître de conférences)

Année 2024-2025

DÉDICACES

Je dédie ce mémoire :

A ma grande famille

REMERCIEMENTS

Relativement à ma posture de simple créature, je me garderai volontiers de paraître intéressante ; d'entame, je me contente de paraphraser une sage : « mon âme bénit l'Éternel ».

J'exprime mes chaleureux remerciements à l'endroit du Recteur **Dieudonné Emmanuel PEGNYEMB** (*Professeur*), Chef du Département de Chimie organique, dont le management offre l'opportunité de travailler dans un environnement stimulant et enrichissant.

Je sais gré à Monsieur **Bruno LENTA NDJAKOU** (*Professeur*), Chef du Laboratoire de substances naturelles et thérapeutiques de l'École Normale Supérieure de Yaoundé, qui m'a accueillie dans ledit laboratoire.

J'aimerais par la même occasion remercier monsieur **Auguste ABOUEM À ZINTCHEM** (*Maître de conférences*), chef de l'Équipe de recherche de Chimie biophysique au sein dudit laboratoire, de m'avoir proposé le sujet et d'avoir dirigé ce travail avec une constante sollicitude, je lui exprime toute ma reconnaissance.

J'adresse mes remerciements à monsieur **Ibrahim MBOUOMBOUO NDASSA** (*Maître de conférences*), pour avoir mis à notre disposition l'essentiel des logiciels de chimie théorique.

Je formule ma profonde gratitude envers monsieur **Mc Jesus KINYOK** (*Chargé de Cours*) pour son soutien et sa guidance tout au long de mes travaux. Son expertise, son encouragement ont été essentiels pour la réalisation de ce projet.

Je présente mes remerciements à l'endroit de tous **les enseignants du Département de Chimie Organique** pour tout ce qu'ils ont fait pour moi au cours de mes études ; vos dévouement et passion pour l'enseignement m'ont permis de grandir et de progresser de manière significative.

Je tiens à souligner ma reconnaissance à l'endroit de tous mes aînés académiques notamment **Romain MENANG, Beltus FOFACK, Serge OMGBA, Corinne NANKAM, Yves TAKOUA, Stéphanie LAMBOU**, pour leurs dévouement, conseils et accompagnement qui ont été pour moi d'une grande inspiration et m'ont permis de grandir intellectuellement. Leurs critiques constructives ont été précieuses pour ma formation. Je les remercie pour leur

investissement dans mon éducation et pour m'avoir montré les contours d'une recherche rigoureuse et passionnée.

Je manifeste ma joie à l'endroit de mes promotionnaires, plus particulièrement à **Olivia EBOULWO, Belvine MAFFO, Rosalie NNANGA, Elie KENGNE** qui ont partagé avec moi ce parcours incroyable. Votre amitié, soutien et entraide m'ont été d'une grande valeur.

À mes parents, aux membres de ma famille élargie particulièrement mon oncle **Luther KAMDEU**. Je tiens à vous remercier pour votre confiance, vos prières, vos conseils avisés et pour m'avoir permis de poursuivre mes études. Je suis fière de vous représenter espérant de tout cœur vous faire honneur.

Je remercie sincèrement mes amis **Junior WOGUIA NOUMOYE, Merveille YEMBONG, Karla KEPTUKOUO**, qui ont illuminé mon quotidien de leurs présences, écoute et soutien. Votre amitié a été un cadeau précieux pour moi. Merci pour votre disponibilité, votre compréhension et vos encouragements. Je suis impatiente de continuer à partager de fabuleuses expériences avec vous.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	I
REMERCIEMENTS	II
TABLE DES MATIÈRES	IV
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SCHÉMAS.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IXI
RÉSUMÉ.....	XII
ABSTRACT	XI
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	4
I.1. LES COMPOSÉS ANTHRACÉNIQUES	5
I.1.1. Généralités sur l’anthracène	5
I.1.2 Présentation générale des Anthraquinones (AQs)	5
I.1.2.1. Principales structures et sources naturelles des Anthraquinones.....	5
I.1.2.2. Biosynthèse des Anthraquinones	5
I.1.2.3. Classification des Anthraquinones.....	7
I.1.3 Propriétés pharmacologiques	9
I.1.4. Isomérisation des anthraquinones	10
I.1.5.Mode d'action des anthraquinones contre l'agent pathogène.....	11
I.2. INTRODUCTION À LA CHIMIE THÉORIQUE	12
I.2.1. Chimie théorique.....	12
I.2.2. Base de la chimie Théorique	12
I.2.3. Approximation de Born – Oppenheimer.....	13

I.2.4. Approximation de Hartree – Fock	14
I.2.5. Méthodes de la chimie théorique	14
I.3.1. Approximation de la densité locale (LDA).....	15
I.3.2. Fonctionnelles hybrides	16
I.3. 3. Bases d’orbitales atomiques.....	16
I.4. APPLICATIONS DE LA DFT	17
I.4.1 Détermination des paramètres thermodynamiques	17
I.4.2 Détermination des énergies des orbitales moléculaires frontières (FMOs)	17
I.4.3 Descripteurs globaux de réactivité.....	18
I.4.4. DFT conceptuelle – Fonctions de Fukui	20
CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION	23
II - DFT.....	23
II.1. Optimisations géométriques.....	24
II.2. Détermination des paramètres thermodynamiques	25
II.3. Détermination des énergies des FMOs	26
II.4. Descripteurs globaux de réactivité.....	28
II.5. Détermination du potentiel électrostatique moléculaire (Mep).....	29
II.6. Descripteurs locaux de réactivité : Indices de Fukui	30
II.7. Effets de la solvation explicite : Influence de l’énergie de Gibbs et la stabilité d’une molécule	37
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	40
CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES	43
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	44
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES et ACRONYMES

AE	affinité électronique
AQ	anthraquinone
B3LYP	<i>Becke -3-parameters Lee Yang Parr</i>
DFT	<i>Density Functionnal Theory</i>
CDFT	<i>Conceptual Density Functionnal Theory</i>
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
f^-	fonctions de Fukui nucléophile
f^+	fonctions de Fukui électrophile
f^0	fonctions de Fukui radicalaire
FMO	<i>Frontier Molecular Orbital</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
JOZI A	joziknipholone A
JOZI B	joziknipholone B
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire
μ	potentiel chimique
I	potentiel d'ionisation
η	dureté chimique
S	mollesse chimique
χ	électronégativité
N	nucléophilie globale
ω	indice d'électrophilie
Ψ	fonction d'onde
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
IEF-PCM	<i>Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'anthracène.....	5
Figure 2 : Structure de base des Anthraquinones (AQs).....	6
Figure 3: Structures de l'aloé-émodine (15), de la rhéine (16), de l'émodine (17), du chrysophanol (18), de la bisanthraquinone chryslancidine (19) et de la phénylanthraquinone knipholone (20).....	10
Figure4 : Structure des joziknipholones A (11) et B (12)	21
Figure 5 : Structures optimisées des joziknipholones A et B en phase gazeuse.....	24
Figure 6: HOMOs et LUMOs de joziknipholones A et B obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse	26
Figure 7 : MEP de JOZI A, en phase gazeuse obtenu par la méthode B3LYP/6-31G(d).....	29
Figure 8 : MEP de JOZI B, en phase gazeuse obtenu par la méthode B3LYP/6-31G(d).....	30
Figure 9 : Descripteurs locaux de réactivité (indices de Fukui) de JOZI A en phases gazeuse et aqueuse obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d).	33
Figure 10 : Descripteurs locaux de réactivité de JOZI B en phases gazeuse et aqueuse obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d).....	36
Figure 11 : structures optimisées des composés chélatés ; (a) JOZI A, H ₂ O ; (b) JOZI A, 2H ₂ O ; (c) JOZI A, H ₂ O/MeOH ; (d) JOZI A, H ₂ O/EtOH ; (a') JOZI B, H ₂ O ; (b') JOZI B, 2H ₂ O ; (c') JOZI B, H ₂ O/MeOH ; (d') JOZI B, H ₂ O/EtOH. Les dispositions sont effectuées sur la base des interactions hydrogène les plus probables.....	39
Figure 12 : Interface de Gaussview lorsqu'on clique sur « job type ».....	44
Figure 13 : Interface de Gaussview lorsqu'on clique sur « solvation».....	44
Figure 14 : Interface de Gaussview lors du traitement de calcul.....	45

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 : Biosynthèse des Anthraquinones.....	7
--	---

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Quelques Anthraquinones	8
Tableau 2 : Valeurs thermodynamiques des joziknipholones A et B en phase aqueuse	24
Tableau 3 : Descripteurs globaux de réactivité des joziknipholones A et B en phase gazeuse et aqueuse	28
Tableau 4 : Valeurs des fonctions de Fukui des joziknipholones A et B obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse	31
Tableau 5 : Valeurs des fonctions de Fukui des joziknipholones A et B obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse	34
Tableau 6 : Enthalpies libres des différents types de solvation des Joziknipholones	39
Tableau 7 : Caractéristiques de l'appareil utilisé	43

RÉSUMÉ

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de l'étude de prédiction de la différence des réactivités entre les joziknipholones A et B, des atropoisomères de la classe des anthraquinones. Cette étude a été possible en utilisant des techniques de calculs quantiques, en particulier la DFT et la DFT conceptuelle *via* la méthode B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse. La DFT a permis d'accéder aux volumes molaires, grandeurs thermodynamiques (enthalpies, entropies...) et autres descripteurs globaux de réactivité (dureté/mollesse chimiques...). Les descripteurs locaux de réactivité et en particulier les fonctions de Fukui ont été accessibles grâce à la DFT conceptuelle.

Les résultats obtenus indiquent une différence des propriétés physicochimiques entre ces deux atropoisomères. À titre d'exemple, quand la joziknipholone B serait chimiquement le composé le plus dur avec une valeur de $\eta = 3,23 \text{ eV}$, les mollesses des deux molécules seraient quant à elles comparables ($S \sim 0,31 \text{ eV}$) en phase aqueuse. La joziknipholone A, avec un volume molaire de $636,54 \text{ cm}^3.\text{mol}^{-1}$, apparaîtrait nettement plus volumineuse que la joziknipholone B ($512,05 \text{ cm}^3.\text{mol}^{-1}$) en phase aqueuse ; de plus, sa solvation demeurerait spontanée ($\Delta G < 0$), indépendamment du solvant dans lequel elle est immergée, à la différence de la joziknipholone B.

Ce travail semble justifier les différences des réactivités et par conséquent des activités biologiques entre les joziknipholones A et B ; il constitue le tout premier en la matière sur ces molécules. Pareille démarche est possible sur des substances naturelles présentant des proximités structurales, qu'elles soient de la classe des anthraquinones ou d'autres classes.

Mots clés : Anthraquinones, joziknipholones A et B, DFT, DFT conceptuelle, descripteurs locaux et globaux de réactivité, solvation.

ABSTRACT

The present work relies on the study of prediction the difference in reactivities between Joziknipholones A and B, atropoisomers of the anthraquinones class. This study was made possible by using quantum calculation techniques, specifically DFT and conceptual DFT via the B3LYP/6-31G(d) method in gas and aqueous phases. DFT allowed access to molar volumes, thermodynamic properties (enthalpies, entropies...) and other global reactivity descriptors (chemical hardness/softness). Local reactivity descriptors, particularly Fukui functions, were accessible through conceptual DFT.

The results obtained indicate a difference in physicochemical properties between these two atropoisomers. For example, when Joziknipholone B would appear as the chemically harder compound with a value of $\eta = 3,23 \text{ eV}$, the softness of the two molecules would almost be the same ($S \sim 0,31 \text{ eV}$) in aqueous phase. Joziknipholone A, with a molar volume of $636,54 \text{ cm}^3.\text{mol}^{-1}$, would look significantly bigger than Joziknipholone B ($512,05 \text{ cm}^3.\text{mol}^{-1}$) in aqueous phase; moreover, its solvation would remain spontaneous ($\Delta G < 0$), regardless of the solvent in which it is merged, unlike Joziknipholone B .

This study seems to justify the differences in reactivities and, consequently, biological activities between Joziknipholone A and B ; it constitutes the first study of its kind on these molecules. A similar approach is possible for natural products with structural similarities, whether they belong to the anthraquinones' class or other classes.

Keywords: Joziknipholones A and B, DFT, conceptual DFT, local and global reactivity descriptors, solvation.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le paludisme encore appelée Malaria est une maladie parasitaire et endémique causée par les agents pathogènes appartenant au genre *Plasmodium falciparum* et transmis à l'homme par anophèle femelle infectée. Cette maladie constitue un problème de santé publique avec un taux de morbidité élevé en Afrique subsaharienne, en dépit des actions menées par les organisations internationales et les instituts de recherche pour éradiquer cette maladie (**Joshua et al., 2020**).

Dans le monde et au Cameroun, on recense respectivement près de 249 millions et 3,34 millions de personnes infectées (**WHO., 2022**). Il existe à cet effet un large arsenal de molécules thérapeutiques antimalariques constitué entre autre d'hydroxychloroquine et d'athemether. Malgré tous les efforts fournis par l'OMS dans sa politique de prise en charge contre le paludisme en Afrique, celle-ci demeure un problème de santé publique majeur. L'écueil rencontré dans l'utilisation de ces molécules pour le traitement du paludisme réside au niveau de la chimiorésistance développée par l'agent pathogène d'une part, et d'autre part le coût élevé de traitement et les effets secondaires indésirés. À cet effet, la recherche de nouveaux composés bioactifs provenant des plantes médicinales constitue une solution alternative (**Joshua et al., 2020**).

Les études antérieures ont montré que les anthraquinones possèderaient de bonnes activités contre la souche K1 du *plasmodium falciparum* (**Nasir et Fanie., 2019**). C'est le cas du bisanthraquinone chryslancidine et du phénylanthraquinone knipholone qui ont présenté des activités antiplasmodiales de l'ordre 0,2 et 1,1 μM . À côté de ces molécules, les Joziknipholones A et B, dimères des anthraquinones présenterait des interactions différentes vis-à-vis de la souche k1 de *plasmodium falciparum* au vue de leurs valeurs différentes de concentrations minimales inhibitrices de l'ordre de 0,142 $\mu\text{g/ml}$ et 0,23 $\mu\text{g/ml}$ respectivement (**Bringmann et al., 2008**). Ces molécules sont en réalité des atropoisomères qui sont un cas spécial d'énantiomère axial dû au blocage de rotation autour d'une liaison simple ((**Glunz, 2018**). Expliquer de telles disparités est fastidieux tant à l'échelle macroscopique que microscopique, conférant ainsi à l'approche expérimentale un caractère limité en la matière. Dès lors, l'approche numérique à travers les calculs quantiques s'avère essentiel pour étudier les propriétés physicochimiques des différentes molécules (**LaPlante et al 2011 ; Lodola et al, 2017**).

La Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une méthode parmi plusieurs autres qui ont trait aux calculs quantiques. Son recours dans le cas des anthraquinones (AQs),

substances naturelles dont plusieurs ont été isolées de la biodiversité sub-saharienne, a permis entre autres d'en établir les propriétés physico-chimiques (**Kizior et al, 2021 ; Szymańska et Majerz, 2023**). Récemment, les travaux d'**Allal et al (2024)** ont, en plus de communiquer sur les descripteurs globaux de réactivité, rendu accessibles grâce à la DFT conceptuelle (cDFT) des descripteurs locaux de réactivité d'une anthrone.

De ce fait, la question principale de recherche au présent travail peut être formulée comme suit : la différence des CMI serait-elle tributaire de la différence de réactivité chimique entre les JOZIs A et B ? Cette question principale sous-tend une question secondaire : si on admet que les isomères déterminent des propriétés physico-chimiques particulières, quid des atropoisomères ? Ces questions soulèvent les hypothèses de recherche suivantes : 1. Les JOZIs A et B ont des grandeurs thermodynamiques différentes, en particulier lorsqu'elles interagissent avec des molécules d'un solvant. 2. Leurs descripteurs globaux de réactivité sont différents. 3. Conséquence de l'hypothèse de recherche N° 2, les descripteurs locaux de réactivité sont également différents.

Ce mémoire s'articulera autour de trois chapitres : le premier sera consacré à une revue de la littérature sur les Anthraquinoness et la DFT ainsi que ses déclinaisons, la deuxième aura trait aux résultats et discussion ; quant au troisième chapitre, il portera sur les matériels et méthodes utilisés.

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. LES COMPOSÉS ANTHRACÉNIQUES (Antraquinone)

I.1.1. Généralités sur l'anthracène

L'anthracène est un hydrocarbure aromatique polycyclique solide, constitué de trois anneaux benzéniques fusionnés (Figure 1). Il est présent dans les combustibles fossiles et est émis dans les fumées issues de combustions complètes.

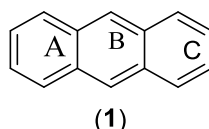


Figure 1 : Structure de l'anthracène

En raison de sa structure planaire et de son potentiel de conjugaison électronique, l'anthracène offre une voie pratique pour préparer un certain nombre de dérivés étroitement liés contribuant de ce fait au développement de la théorie structurale. Ainsi, cet hydrocarbure est utilisé comme intermédiaire pour la préparation des matières colorantes, pour la formation des polyradicaux destinés à la formation de résine et il est principalement employé dans la synthèse des Anthraquinones (**Giovanni et Paulo., 2021**).

I.1.2 Présentation générale des Anthraquinones

I.1.2.1. Principales structures et sources naturelles des Anthraquinones

Les Anthraquinones représentent une classe de molécules de la famille des quinones, basée sur une structure composée de trois cycles benzéniques.

La structure de base de la 9,10-anthracènedione, également appelée 9,10-dioxoanthracène ou encore Anthraquinone (2) de formule brute ($C_{14}H_8O_2$) comprend deux groupes cétoniques sur l'anneau central. La diversité des Anthraquinones repose sur la nature et la position des substituants remplaçant les atomes d'hydrogène sur la structure de base par d'autres groupements. Lorsque n atomes d'hydrogène sont remplacés par des groupes phényles, la molécule est appelée phénylanthraquinone (**Reham et al., 2024**).

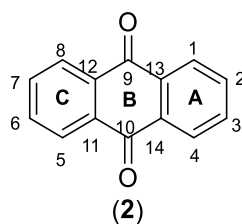


Figure 2 : Structure de base des Anthraquinones (Susana et al., 2006).

Les Anthraquinones et leurs dérivés constituent un groupe important de composés quinoïdiques, avec environ 700 molécules décrites. Ils sont très répandus dans les champignons (Bashige-Chirabagula et al., 2017), sont à l'origine de nombreux pigments végétaux présents dans certaines plantes telles que : l'aloès, le séné, la rhubarbe et *Nerprun cascara* ou *Rhamnus purshiana* (Rhamnaceae). On les retrouve également dans les lichens et les insectes avec parfois les mêmes fonctions (Susana et al., 2006).

La diversité structurale des Anthraquinones serait liée à leur origine biosynthétique.

I.1.2.2. Biosynthèse des Antraquinones

Il existe principalement deux voies menant à la formation d'antraquinones: la voie de l'acétatepolymalonate et la voie du shikimate-O-succinylbenzoate. La première se caractérise par un polykétide intermédiaire formé à partir d'acétate et de malonate activés. Les Antraquinones ainsi formées sont généralement substituées dans les deux cycles aromatiques. Cette voie est réalisée en particulier chez les espèces de la famille des Rhamnaceae (*Rhamnus* spp.), des Polygonaceae (*Rumex* spp. et *Rheum palmatum*) ainsi que des Caesalpiniaceae (*Cassia* spp.), tandis que la voie du shikimate-O-succinylbenzoate se révèle surtout chez les Rubiaceae (*Rubia*, *Morinda*, *Galium* et *Cinchona* spp.) (Sebak et al., 2022).

La première voie de biosynthèse fournit des Antraquinones polykétidiques avec deux anneaux hydroxylés par cyclisation de la chaîne intermédiaire de l'octa- β -cétoacyl-CoA produite par l'addition d'un acétyl-CoA à trois unités de malonyl-CoA. La seconde voie se produit par l'addition de l'acide succinoylbenzoïque, formé à partir de l'acide shikimique et de l'acide α -cétoglutarique, à l'acide mévalonique. Cette voie est utilisée pour produire des Antraquinones avec un seul cycle hydroxylé, comme les AQs 1,2-dihydroxylées (AQs de type *Rubia*) (Gaspar et al., 2018).

Le schéma biosynthétique se présente comme suit :

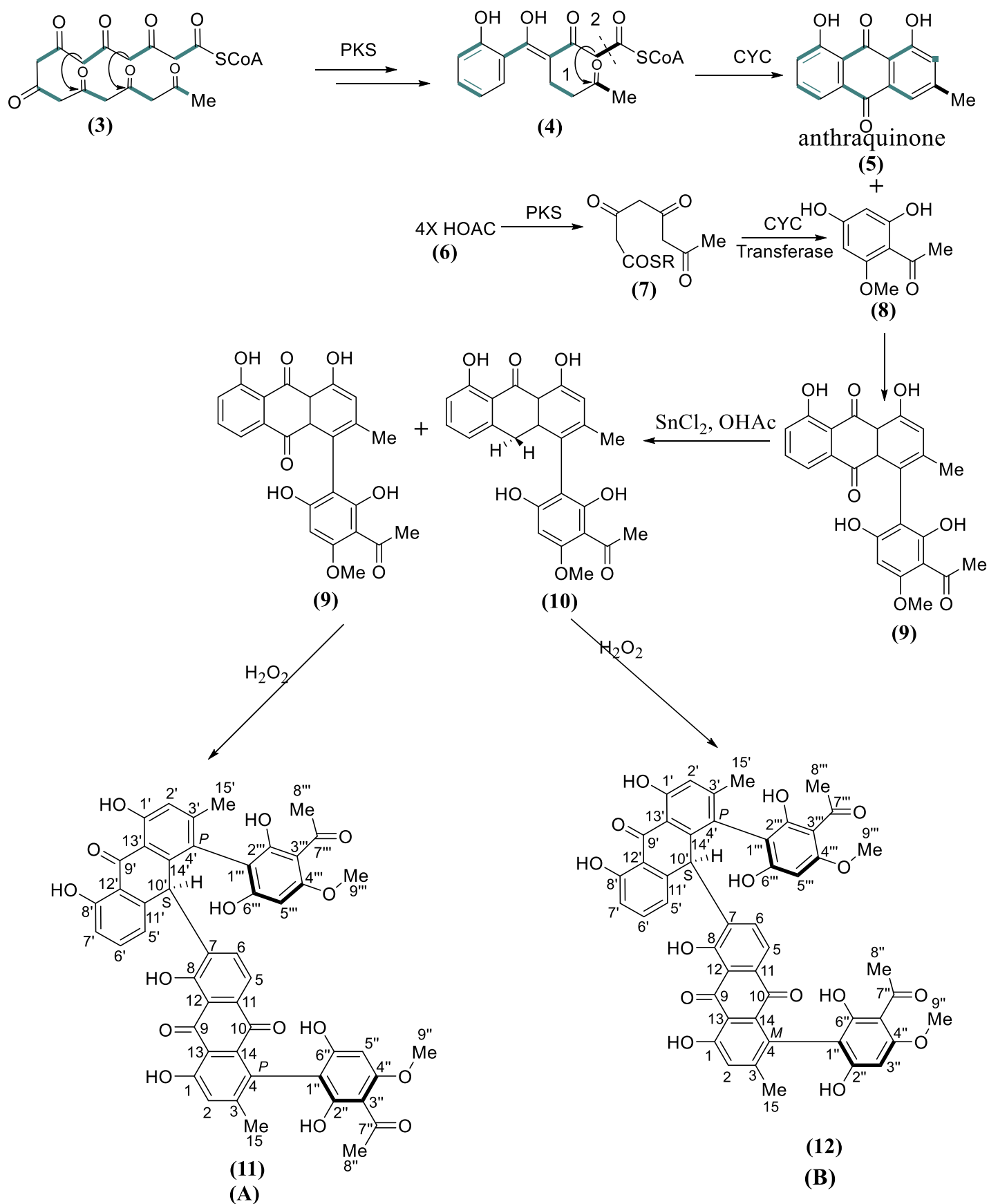


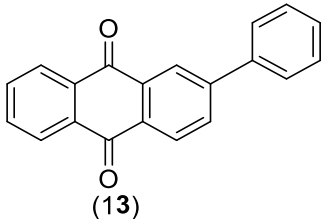
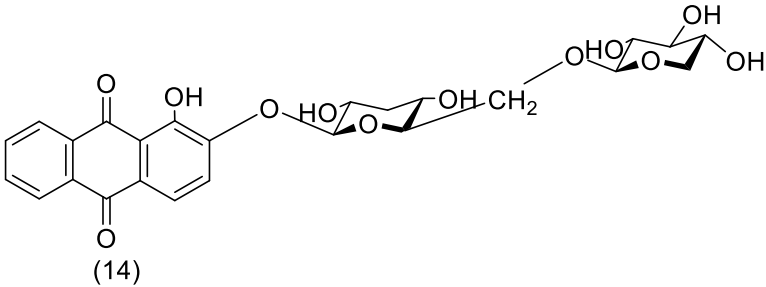
Schéma 1 : Biosynthèse des Anthraquinones (Bringman et al., 2008)

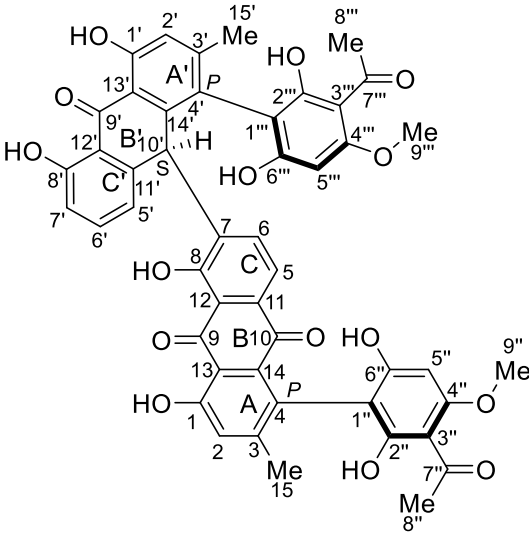
I.1.2.3. Classification des Antraquinones

Suivant leur schéma de biosynthèse (schéma 1), les Antraquinones peuvent être classées en trois groupes :

- Les Antraquinones substituées : cette classe est issue d'une réaction possible entre l'unité d'Antraquinone et un groupe alkyle, hydroxyle ou méthoxyle par substitution électrophile aromatique, dans laquelle l'adduit remplace un atome d'hydrogène attaché à un carbone aromatique sur les anneaux extérieurs de l'antraquinone. Exemple : la phénylantraquinone (13) (Michael et al., 2017).
- Les Antraquinones glycosylées : ce sont des antraquinones qui ont subi une réaction de glycosylation, c'est-à-dire qu'elles sont liées à un ou plusieurs sucres. Exemple : l'acide rubérythrique (14) (Martha et al., 2013).

Tableau 1 : Quelques Antraquinones

Classes	Structures	Références
Antraquinone substituée	 (13) Phénylantraquinone (3)	Abegaz et al., 2002
Antraquinone glycosylée	 (14) acide rubérythrique (4)	Martha et al, 2009

Antraquinone dymérisé	 (11)	Bringmann et al., 2008
----------------------------------	--	-----------------------------------

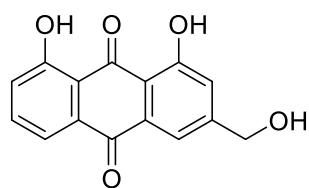
Les Anthraquinones et les dianthrones sont créées à partir de la capacité des anthrones à réagir avec des entités oxygénées dans des conditions physiologiques. Leurs dérivés existent sous forme de glycosides, d'oxanthrone mayoside, d'acides carboxyliques, de tétrahydroxyanthrone et de dérivés polycycliques (**Bringmann et al., 2008**), ce qui leur confère une variété d'activités biologiques.

I.1.3 Propriétés pharmacologiques des Anthraquinones

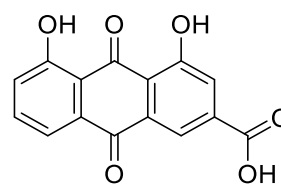
Plusieurs propriétés pharmacologiques ont été décrites dans la littérature pour ces composés, parmi lesquelles :

- des activités antitumorales à l'instar de l'aloé-émodyne (15) qui présenterait des propriétés antiprolifératives et anti-métastatiques dans des cellules cancéreuses (**Fouillaud et al., 2016**) ; elle a été examinée en tant qu'agent chimiopréventif du cancer (**Huang et al., 2007**).
- des activités anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, néphroprotectrices : la rhéine (16) présente dans de nombreuses plantes médicinales, notamment *Rheum palmatum* (Polygonaceae), *Cassia tora* (Fabaceae) et *Aloe barbadensis* (Liliaceae) est connue pour toutes ces activités thérapeutiques (**Kshirsagar et al., 2014**).
- des activités antifongiques : l'émodyne (17) est connue pour ses propriétés antifongiques et antibactériennes (**Wuthi-Udomlert et al., 2018**).

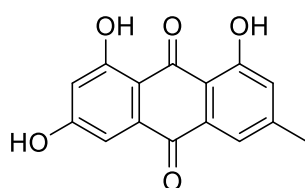
- des activités antioxydantes : le chrysophanol (18) est une trihydroxyanthraquinone isolée d'*Aloe vera* (Asphodelaceae) (**koyama., 2022**) et de la racine de l'espèce *Asphodelus microcarpus* (Liliaceae) présentant une activité antioxydante (**Preet et al., 2022**).
- des activités antiplasmodiales : la bisanthraquinone chryslancidine (19) ($IC_{50} = 0,2 \mu M$), la phénylanthraquinone knipholone (20) ($IC_{50} = 1,1 \mu M$) ont montré une très bonne activité contre la souche Dd2 de *Plasmodium falciparum* (**Nasir et Fanie ., 2019**). Deplus , les Joziknipholones A et B (21 et 22) présentent des IC_{50} de l'ordre de 0 , 142 μg et 0,23 μg respectivement vis-à-vis de la souche K1 du *Plasmodium falciparum* (**Bringmann et al ., 2008**).



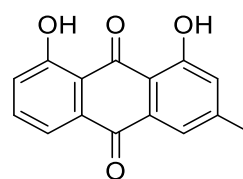
(15)



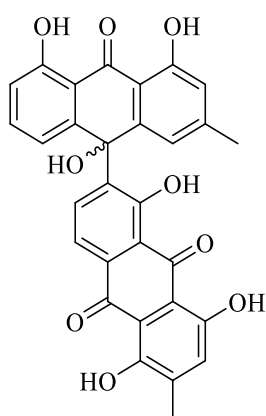
(16)



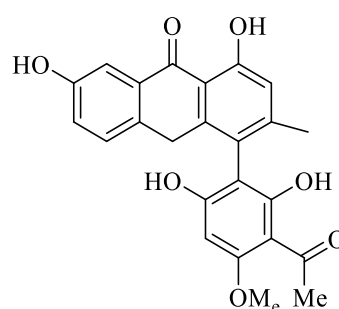
(17)



(18)



(19)



(20)

Figure 3: Structures de l'aloé-émodyne (15), de la rhéine (16), de l'émodyne (17), du chrysophanol (18), de la bisanthraquinone chryslancidine (19) et de la phénylanthraquinone knipholone (20).

De nombreux produits naturels possédant des activités biologiques variées contiennent un axe de chiralité ; Chez les Anthraquinones, on note le cas des phénylanthraquinones (13) et de la phénylanthraquinone knipholone (20).

I.1.4. Isomérisation des anthraquinones

L'isomérisation *Ra* ou *Sa*, souvent désignée par la notation *P/M* est une forme d'atropoisomérisation qui se manifeste lorsque la rotation autour d'une liaison simple est suffisamment restreinte pour permettre l'isolation des conformères stables et non interconvertibles à température ambiante. Cette restriction rotationnelle est typiquement dû à la présence de substituants volumineux (encombrants) qui créent des interactions stériques répulsives lorsqu'ils tentent de passer l'un devant l'autre le long de l'axe de rotation. La barrière énergétique résultante est suffisamment élevée pour empêcher une rotation libre et rapide, ce qui conduit à l'existence de rotamères distincts. La nomenclature *P* et *M* est une manière plus moderne de décrire la configuration axiale, où *P* indique une hélice droite et *M* indique une hélice gauche, en se basant sur la direction de la plus courte rotation d'un groupe prioritaire vers un autre le long de l'axe chiral (Lodovico et al., 2008).

Explorons à présent comment ces subtiles variations architecturales influencent directement leur mode d'action antipaludique.

I.1.5. Mode d'action des anthraquinones contre l'agent paludique.

L'action principale des anthraquinones réside dans l'inhibition de la formation d'hémozoïne, le pigment de détoxification du parasite. En bloquant ce processus vital, les anthraquinones entraînent une accumulation d'hème libre, un composé cytotoxique dérivé de la dégradation de l'hémoglobine par le parasite. Parallèlement, ces composés exercent un stress oxydatif en générant des espèces réactives de l'oxygène via des cycles redox causant des dommages cellulaires irréversibles au parasite, particulièrement sensible à ce type de stress. Un aspect crucial de leur efficacité, notamment contre la souche K1, est leur capacité à contrecarrer la résistance aux médicaments. Les joziknipholones A et B, par exemple, sont suggérés pour inhiber les transporteurs d'efflux parasitaires tels que la pompe de résistance à la chloroquine et la pompe de résistance aux médicaments multiples, empêchant ainsi l'expulsion des médicaments et restaurant leur efficacité. En complément, les anthraquinones peuvent interférer avec la biosynthèse de l'hème, inhiber diverses enzymes parasitaires clés, interagir avec l'ADN

du parasite par intercalation dû à la formation de complexes de transfert de charge et même induire une destruction sélective des érythrocytes infectés, démontrant ainsi une approche multi-cibles pour éradiquer le parasite (**Che et Ismail., 2018**).

Les substances naturelles présentent très souvent de fortes complexités structurales susceptibles de générer des disparités quant à leurs capacités pharmacologiques. La détermination de leurs propriétés physiques et surtout chimiques devient dès lors essentielle pour tenter d'expliquer les différences d'activités biologiques. Ainsi, le recours à la DFT et particulièrement à la DFT conceptuelle comme approche explicative peut s'avérer indispensable dans le cas d'espèce. Elle permet alors d'accéder à des descripteurs moléculaires tels que : la dureté / mollesse chimiques, les potentiels électrochimiques, les indices de réactivité, les fonctions de Fukui, etc.

I.2. INTRODUCTION À LA CHIMIE THÉORIQUE

I.2.1. Chimie théorique

La chimie théorique est une discipline apparue vers 1930. Son objectif est l'application de la mécanique quantique ou ondulatoire aux problèmes de la chimie. Dans la grande majorité des cas, les principes et les équations de base interviennent pour déterminer le comportement des électrons, la géométrie et la structure des molécules (**Yubo et Yi., 2007**). De manière triviale, la chimie théorique renvoie aux mathématiques appliquées à la chimie.

I.2.2. Bases de la chimie théorique

La chimie théorique repose essentiellement sur la résolution de l'équation de Schrödinger à partir de diverses méthodes n'incluant aucun paramètre empirique ou semi-empirique. Celles-ci sont basées sur certaines hypothèses et utilisent des approches adaptées pour résoudre le problème multiélectronique de manière adéquate. Nous présenterons deux approches : l'une décrit les systèmes en utilisant une fonction d'onde, tandis que l'autre utilise la densité électronique pour déterminer la probabilité de trouver un électron dans un volume donné autour de sa position (**De Profit et Geerlings., 2001**).

Le postulat de la mécanique quantique est le suivant : une fonction d'onde Ψ existe pour n'importe quel système chimique et certains opérateurs peuvent agir sur cette fonction afin d'en extraire les propriétés observables du système. En particulier, l'opérateur permettant d'extraire l'énergie du système se nomme l'opérateur Hamiltonien $\hat{H}$. Nous pouvons alors écrire

l'équation suivante, pour laquelle Ψ est une fonction propre et E , l'énergie, en est la valeur propre associée :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

Sous forme mathématique, cet Hamiltonien $\hat{H}$ prend la forme suivante en unités atomiques :

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_k \frac{1}{2m_k} \Delta_k - \sum_{i,k} \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K<L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad (2)$$

avec i et j représentant les électrons, k et l représentant les noyaux, Δ_a l'opérateur Laplacien appliqué à la particule a , m_k et Z_k respectivement la masse et le numéro atomique du noyau k , et r_{ab} la distance entre les particules a et b .

De nombreuses fonctions propres Ψ existent pour une molécule donnée, chacune étant associée à une valeur propre E différente. Il existe ainsi un ensemble de fonctions orthonormales Ψ_i associées aux valeurs propres E_i . Considérons l'application de l'équation de Schrödinger à une fonction Ψ_i , multiplions par Ψ_j par la gauche, puis intégrons sur un volume élémentaire dr de $3n$ dimensions (avec n le nombre de particules du système). Ce processus détermine la généralité suivante :

$$\int \Psi_j \hat{H} \Psi_i dr = E_i \int \Psi_j \Psi_i dr = E_i \delta_{ij} \quad (3)$$

avec δ_{ij} le delta de Kronecker (égal à 1 si $i = j$ ou égal à 0 si $i \neq j$), conséquence de la nature orthonormale des fonctions Ψ_i (Chermette., 1999).

I.2.3. Approximation de Born – Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer consiste à traiter de manière semi classique l'équation de Schrödinger (1). Elle repose sur le principe suivant lequel des électrons, très légers, sont considérés de manière quantique et ajustent instantanément leur état quantique après toute modification de la configuration nucléaire. Parallèlement, les noyaux, plus lourds et plus lents, sont considérés de manière semi classique et subissent un potentiel effectif correspondant au niveau d'énergie électronique. Dans le cadre de cette approximation, l'équation de Schrödinger devient l'équation de Schrödinger électronique :

$$(\hat{H}_{el} + V_N) \Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) = E_{el} \Psi_{el}(\mathbf{q}_i; \mathbf{q}_k) \quad (4)$$

où $\hat{H}_{el}$ est l'opérateur Hamiltonien dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer (il comprend donc uniquement le terme cinétique des électrons, le terme d'attraction électron –

noyau, et le terme de répulsion électron-électron), V_N est l'énergie de répulsion noyau-noyau, Ψ_{el} est la fonction d'onde électronique pour laquelle les coordonnées électroniques $\mathbf{q}_i$ sont des variables alors que les coordonnées nucléaires $\mathbf{q}_k$ sont devenues des paramètres, E_{el} est l'énergie électronique (Becke., 1993).

I.2.4. Approximation de Hartree – Fock

Les équations de Hartree–Fock ont été obtenues à partir de la méthode du déterminant de Slater combinée à l'approximation de Born – Oppenheimer.

Pour une fonction d'onde donnée, chaque électron est décrit par un spin – orbitale qui est une fonction de la répartition spatiale de l'électron et de son spin. Dans le cas d'un système poly-électronique à N électrons, la fonction d'onde totale du système prend la forme d'un déterminant de Slater construit sur les états mono-électroniques :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \Psi_1(r_1) & \dots & \Psi_1(r_N) \\ \vdots & & \vdots \\ \Psi_N(r_1) & \dots & \Psi_N(r_N) \end{vmatrix} \quad (5)$$

$\Psi_n(r_n)$ est le spin total et r_n les coordonnées d'espace. Ψ est le déterminant de Slater.

Pour obtenir l'énergie du système, on doit calculer un très grand nombre d'intégrales pour chacune des interactions entre électrons.

L'approximation de Hartree–Fock, à l'aide du déterminant de Slater, exprime mieux les interactions électroniques. Cependant, elle ne permet pas d'obtenir une solution numérique exacte de l'équation de Schrödinger, en particulier pour les systèmes multiélectroniques (Chermette., 1999).

I.2.5. Méthodes de la chimie théorique

Le but ultime en chimie quantique est de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger, ce qui revient à chercher les énergies. L'impossibilité de résoudre analytiquement les équations oriente les chimistes théoriciens vers la recherche d'approximations. Il existe de ce fait quatre principales méthodes :

La plus populaire d'entre elles est la méthode « *ab initio* » : Elle repose sur des principes théoriques bien établis et n'utilise pas de paramètres *ad hoc*, qui dépendraient de l'objet chimique à modéliser. Elle requiert des approximations numériques pour faciliter les calculs : par exemple, les orbitales d'une molécule sont mieux représentées en théorie par les fonctions de Slater, mais plus faciles à calculer en pratique par des fonctions gaussiennes.

La seconde méthode est la « mécanique moléculaire » : moyennant la paramétrisation *ad hoc*, cette méthode permet de calculer en pratique la structure conformationnelle des molécules les plus fréquemment étudiées.

Le troisième type de méthode est la méthode « semi-empirique » : l'idée est de réduire les temps de calculs les plus longs d'un modèle quantique par la fixation de paramètres empiriques. Cette dernière est basée sur l'organisation géométrique, les quantités thermodynamiques et la nature des éléments chimiques constitutifs.

Une quatrième méthode de modélisation est basée sur la DFT : elle vient compléter les méthodes Hartree–Fock et post Hartree–Fock. Elle est basée sur la résolution de l'équation de Schrödinger en utilisant non pas les fonctions d'onde spécifiques à chaque électron, comme dans les méthodes *ab initio* strictes, mais la densité électronique globale de l'objet chimique (Perez et al., 2007).

I.3. La DFT

Elle a pour objectif principal de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Elle trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920. Ainsi, ils avaient employé la densité électronique pour calculer l'énergie cinétique des électrons. Néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960 et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode actuelle (Yubo et YI., 2007).

I.3.1. Approximation de la densité locale (LDA)

L'expression de la LDA (Local Density Approximation) fut proposée par Kohn et Sham en 1965. Par ce concept, il est possible d'estimer l'énergie d'échange – corrélation d'un système inhomogène en utilisant les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale d'un système inhomogène. Cette approximation considérée localement permet de décrire correctement les systèmes ayant une densité électronique variant faiblement dans l'espace.

Dans cette approximation, le terme d'échange – corrélation ne dépend que de la valeur locale de la densité :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho(r)] = \int \rho(x) \varepsilon_{xc}^{homo}(\rho(r)) dr \quad (6)$$

où ε_{xc}^{homo} est la contribution à l'énergie d'échange – corrélation par particule dans un gaz d'électrons homogènes, paramétrés plus tard par Perdew et Zunger. Il est important de noter que cette fonctionnelle ne dépend que de r , d'où son caractère local (**Vincenzo et Maurizio., 1998**).

I.3.2. Fonctionnelles hybrides

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange Hartree-Fock, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigées du gradient de Lee, Yang et Parr (**Stephens et al., 1994**) :

$$E_X^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_X^{LDA} + a_0E_X^{HF} + a_xE_X^{B88} + a_cE_C^{LYP} + (1 - a_c) \quad (8)$$

où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20 ; 0,72 et 0,81 (**Beck Axel, 1993**).

I.3. 3. Bases d'orbitales atomiques

Les orbitales moléculaires obtenues par les méthodes *ab-initio* ou DFT sont exprimées comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (OAs). Une OA de type 1s, 2s, 2p_x, 2p_y peut être représentée mathématiquement par plusieurs fonctions. L'ensemble de ces fonctions pour tous les atomes d'une molécule est appelé « base d'OAs ». Elle est nommée « base simple zêta » si chaque OA d'un atome est représentée par une seule fonction, « base double zêta » si elle est représentée par deux fonctions.

Plusieurs catégories de bases peuvent être distinguées, les plus développées sont :

- ✚ Bases minimales : ici, les orbitales de cœur et de valence comprennent le même nombre de primitives gaussiennes. Les résultats obtenus sont moins coûteux en temps de calcul mais restent insuffisants pour la recherche et les comparaisons avec les analyses expérimentales.
- ✚ Bases de Pople : sont typiquement en forme de « X–YZG » où X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire chaque OA de cœur. Y et Z indiquent que les orbitales de valence sont composées chacune de deux fonctions, la première étant composée d'une combinaison linéaire de Y fonctions gaussiennes primitives, et d'une combinaison linéaire de Z fonctions gaussiennes. Dans ce cas, la présence de deux nombres après le trait d'union indique que la base est une base double zêta à valences séparées. Les plus utilisées dans cette catégorie sont 3–21G (qui possède 3 fonctions de base pour les orbitales symétriques, 2 fonctions de base pour les orbitales polarisée et 1 (une) fonction de base pour les orbitales

délocalisées, tous de type Gaussien). Dans les jeux de fonctions des bases gaussiennes, on peut rajouter des fonctions de polarisation, une astérisque sur les bases utilisées par la méthode gaussienne (par exemple 6–31G*), ou l’annotation 6–31G(d). La fonction d ou * signifie que ces jeux de fonctions ont été ajoutés à tous les atomes d’une molécule sauf aux hydrogènes ; il en est de même pour les jeux de fonctions ** ou (d,p) faisant mention de l’ajout d’OAs p aux hydrogènes et des fonctions d aux autres atomes présents dans la molécule. Pour ce qui est de l’annotation 6–311, ce jeu de base utilise 6 (six) primitives gaussiennes, 3 (trois) fonctions de base pour les orbitales s, 1 (une) fonction de base pour les orbitales p et 1 (une) fonction de base pour décrire les OAs de type d (doublement dégénérées) (Maurizio et al., 2002).

I.4. APPLICATIONS DE LA DFT

I.4.1 Détermination des paramètres thermodynamiques

Les paramètres thermodynamiques tels que l’enthalpie (H), l’entropie (S), la capacité thermique à volume constant (c_v), le volume molaire sont déterminés pour prédire les propriétés et le comportement des molécules dans des conditions spécifiques telles que les équilibres chimiques, les réactions spontanées, les changements de phase. Joost et al (2005) ont investigué sur la réaction entre la thymokinone et l’émodyne à l’aide de la DFT. À cet effet, placé dans des conditions de température et de pression respectives de 298,150 K et 1 atm, ils ont obtenu une énergie libre de Gibbs de –531,4 kcal/mol et –443,4 kcal/mol pour chaque composé. La valeur de l’énergie libre de Gibbs est inférieure à zéro, ce qui montre que les composés sont thermodynamiquement stable.

I.4.2 Détermination des énergies des orbitales moléculaires frontières (FMOs)

Fukui démontra en 1970, que seules les FMOs, HOMO et LUMO présentent un réel intérêt dans l’étude des mécanismes réactionnels. La HOMO, contenant les électrons de plus haute énergie, est en rapport avec le caractère donneur d’électrons de la molécule. Quant à la LUMO, elle renseigne sur le caractère accepteur d’électrons de la molécule (Fukui.,1970). De ce fait, Joost et al (2005) ont également mis en évidence les énergies des FMOs des molécules mentionnées précédemment (thymokinone et émodyne) facilitant la compréhension de leurs propriétés électroniques. Les résultats de leurs études ont révélé que les valeurs de la HOMO sont respectivement –6,34 et –6,51 (en eV) et celles de la LUMO de l’ordre de –2,54 et –2,81 eV respectivement.

L'un des traits les plus importants de la DFT est son aptitude à définir et à élucider des concepts de la réactivité.

I.4.3 Descripteurs globaux de réactivité (χ , μ , I , AE , η , S , ω , N)

Potentiel chimique électronique μ et l'électronégativité χ :

La dérivée première de l'énergie selon le nombre d'électrons est égale au potentiel chimique μ , du système :

$$\mu = \left(\frac{\delta E}{\delta N} \right) \quad (9)$$

à partir duquel une définition opérationnelle du potentiel chimique est obtenue depuis une approximation en différence finie de la dérivée du premier ordre, soit :

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad \text{où } \mu = \frac{(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (10)$$

où I : est le potentiel d'ionisation et A : l'affinité électronique

D'autre part, la quantité

$$\chi = -\left(\frac{\delta E}{\delta N} \right) \quad (11)$$

a été dès les années 1960 identifiée à l'électronégativité (Stewart., 2007).

Potentiel d'ionisation I

C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation ($N-1$ électrons) :

$$I = E(N - 1) - E(N) \quad (12)$$

Et aussi :

$$I = -E_{HOMO} \quad (13)$$

Affinité électronique AE

C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron, c'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion :

$$A = E(N) - E(N + 1) \quad (14)$$

Et aussi :

$$A = -E_{LUMO} \quad (15)$$

Dureté absolue η et mollesse chimique S

La dureté chimique (η) est proportionnelle à la dérivée seconde de l'énergie totale d'un système chimique par rapport au nombre d'électrons dans un environnement nucléaire fixe :

$$\eta = \frac{\delta^2 E}{\delta N^2} \quad (16)$$

Une définition opérationnelle de la dureté chimique est obtenue en appliquant une approximation en différence finie sur trois décimales de la dérivée seconde.

$$\eta = I - A \quad (\text{Domingo et al., 2013}).$$

Vu la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . on peut donc avoir également η et S définis comme suit, dans le cadre de l'approximation de Hohenberg – Kohn :

$$\eta = \frac{I-A}{2} \quad \text{où } \eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (17)$$

$$S = \frac{1}{I-A} \quad (18)$$

I et A sont le potentiel de la première ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Indice d'électrophilie ω et nucléophilie globale N

L'indice d'électrophilie a été proposé aux fins de savoir combien d'électrons un électrophile peut acquérir ou s'il est immergé dans une mer d'électrons libres. Ainsi, le pouvoir électrophile sera défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge ; on le note :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (19)$$

Les termes empiriques de « nucléophilie » et « électrophilie » sont apparus dans les années 1930 et désignent les espèces chimiques respectivement riches et pauvres en électrons.

Domingo et al. (2013) ont montré que l'hypothèse selon laquelle une molécule faiblement électrophile et conséquemment fortement nucléophile n'était vraie que pour des molécules simples. Par contre les molécules complexes comportant plusieurs groupements

fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. Ainsi, l'indice de nucléophilie ne peut pas toujours être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Ils ont défini la nucléophilie comme la valeur négative de l'énergie d'ionisation, IP, à savoir :

$$Nu = -IP \text{ (Rubarani et Sampath., 2013).}$$

I.4.4. DFT conceptuelle – Fonctions de Fukui (f_k)

Parallèlement à la DFT fondamentale qui se concentre sur la description des propriétés électroniques et structurales des molécules, une branche supplémentaire s'est développée à partir des années 1980. Elle est connue sous le nom de DFT conceptuelle et a pour objectif de fournir un cadre théorique rigoureux pour comprendre les concepts clés de la réactivité chimique. La cDFT vise à cerner des notions telles que la réactivité, la sélectivité, la basicité, l'acidité... par le biais des indices locaux (Maurizio et al., 2002).

Les indices ou fonctions de Fukui sont définis comme la dérivée première de la densité électronique lorsque le nombre d'électrons varie selon le théorème mathématique de Parr et Yang : (Yang et al., 1984).

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)} \quad (21)$$

Pour les molécules isolées à la température zéro, la fonction de Fukui est définie approximativement en raison de la discontinuité de la dérivée. Pour résoudre cette difficulté, les fonctions de Fukui positives et négatives sont définies à l'aide des dérivées unilatérales directes et inverses.

$$f_r^+ = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)}^+ = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_{N+\varepsilon}(r) - \rho_N(r)}{\varepsilon} \quad (22)$$

$$f_r^- = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)}^- = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-\varepsilon}(r)}{\varepsilon} \quad (23)$$

Lorsqu'une molécule accepte des électrons, ils se dirigent vers le site possédant la plus grande valeur de f^+ , où ils peuvent être stabilisés rendant ce site vulnérable à une attaque nucléophile, tandis que les sites avec la plus grande valeur f^- deviennent des cibles privilégiées d'une sollicitation d'un électrophile.

Les fonctions de Fukui présentent la clé de l'étude de la régiosélectivité pour les réactions contrôlées par le transfert de charges.

Yang et Mortier (1986) ont inventé le terme « condensé » à l'approximation d'attribuer à la fonction de Fukui un numéro pour chaque atome dans la molécule. Par conséquent, prenant en compte la population de Mulliken, ils ont proposé d'approximer la fonction de Fukui de l'atome k comme :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (24) \quad \text{pour une attaque nucléophile}$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (25) \quad \text{pour une attaque électrophile}$$

$$f_k^0 = \frac{[q_k(N+1) - q_k(N-1)]}{2} \quad (26) \quad \text{pour une attaque radicalaire}$$

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique

(Glosman –Mitnik., 2013).

Les JOZIs A (11) et B (12) sont des Antraquinones présentant une proximité structurale assimilable à une atropisomérisation et la DFT leur avait d'ailleurs été appliquée pour étayer leurs structures respectives. Ces composés ont présenté une différence notable d'activités vis-à-vis de la souche K1 de *Plasmodium falciparum* (Bringmann et al, 2008). Cependant, aucune explication relative à cette disparité n'a en notre connaissance fait l'objet de quelque publication, du moins expérimentalement parce que fastidieuse ; dès lors, le recours à la chimie théorique devient un impératif, au vu de ses implémentations dans l'étude des mécanismes complexes. Notre étude vise donc à comprendre leurs dissemblances opérationnelles à l'aide de la DFT et de la cDFT. Notre approche consistera à utiliser des descripteurs globaux et locaux pour identifier supposément les sites les plus réactifs et les mécanismes clés d'interactions, ouvrant peut-être la voie à l'anticipation prochaine de la nature de la réactivité des stéréoisomères.

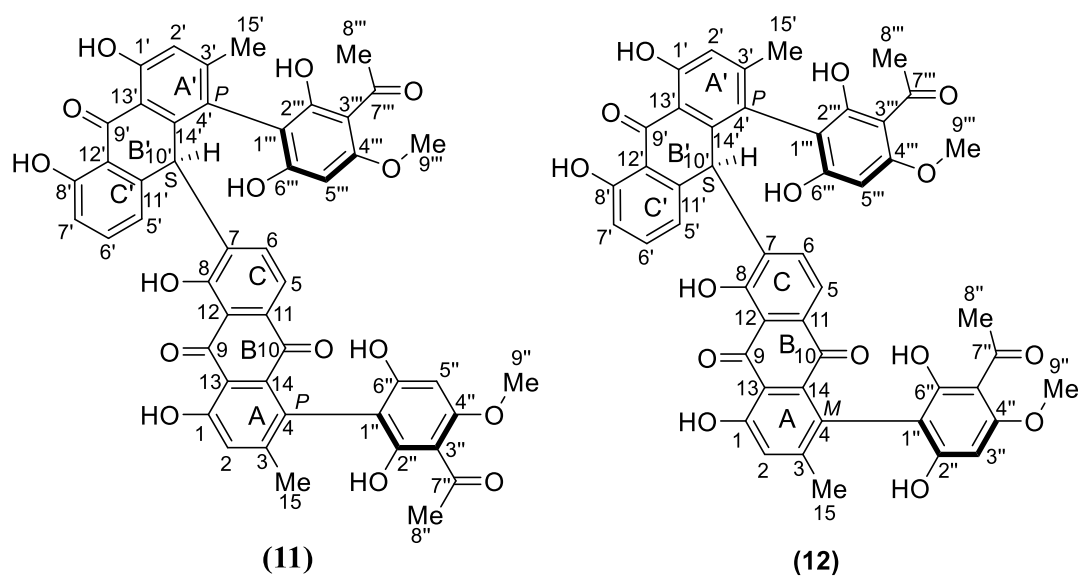


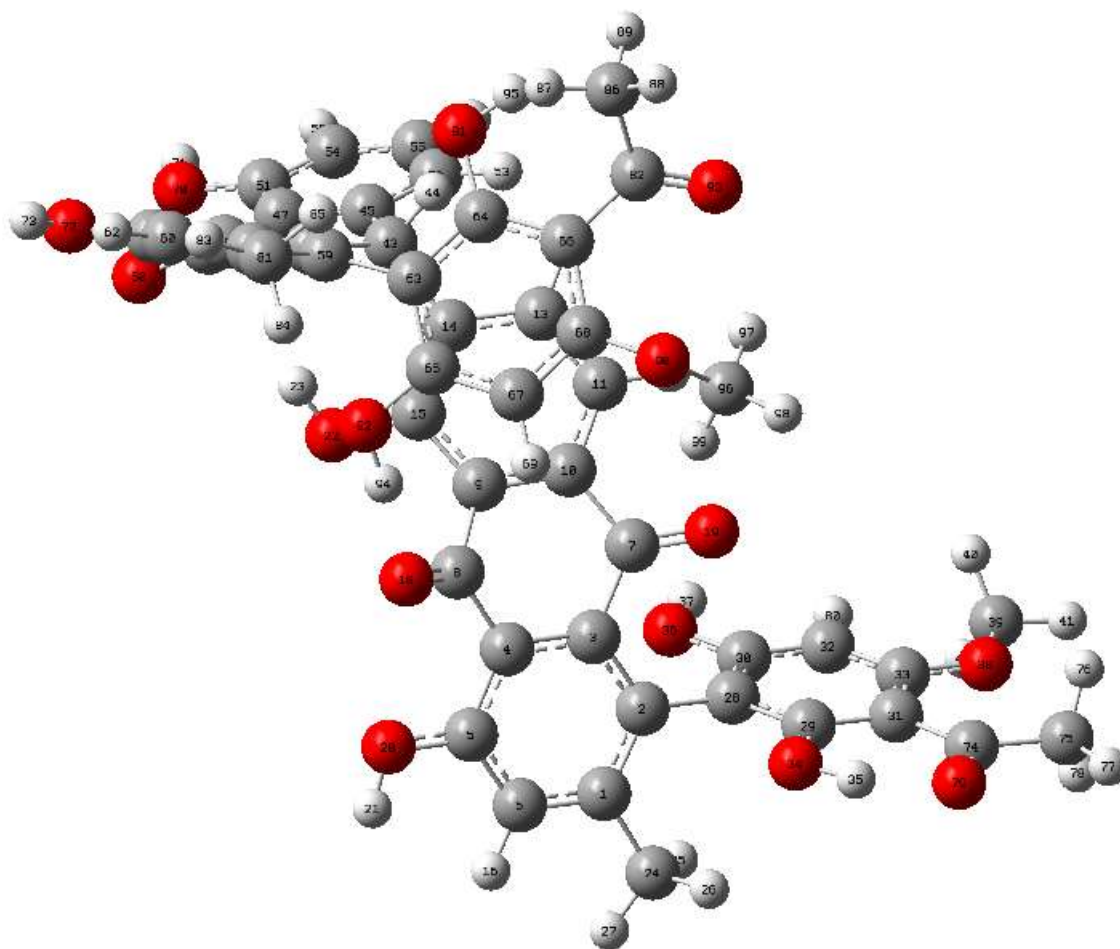
Figure 4 : Structures des JOZIs A (11) et B (12).

CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSION

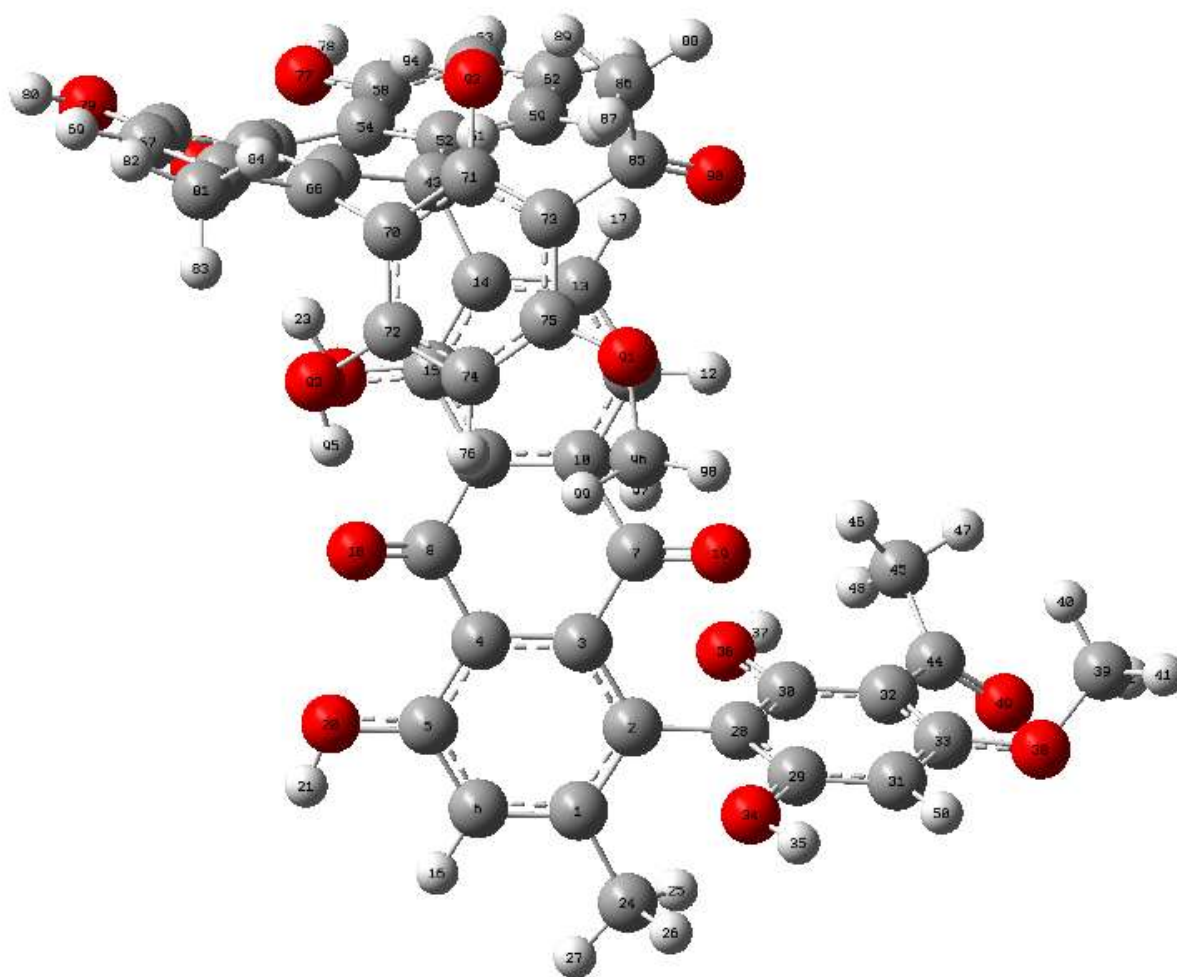
Les différents calculs ont été effectués en recourant à la DFT, à l'aide de la fonctionnelle B3LYP et du jeu de base 6-31G(d), ceci en phase gazeuse d'une part et en présence de l'eau d'autre part, ceci en intégrant le formalisme IEF-PCM (Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model (**Tomasi et al, 1999**)) (solvation implicite) ou en procédant par une solvation explicite.

II.1. Optimisations géométriques

Les structures optimisées des JOZIs A et B, en l'absence de solvant sont données ci-dessous.



(11)



(12)

Figure 5 : Structures optimisées des joziknipholones A (11) et B (12) en phase gazeuse.

II.2. Détermination des paramètres thermodynamiques

Les différentes valeurs thermodynamiques des composés sont consignées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Valeurs thermodynamiques de joziknipholones A et B en phase aqueuse obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Composés	E thermique (kcal/mol)	c_v (cal/mol.K)	S (entropie) (cal/mol.K)	volume molaire (cm ³ /mol)	$\Delta_f H$ (kcal/mol)	$\Delta_f G$ (kcal/mol)
JOZI A	505,5	219,1	315,9	636,5	-10815,1	-10159,5
JOZI B	505,2	221,2	323,9	512,1	-10802,1	-10148,8

La détermination des paramètres thermodynamiques de nos molécules a révélé une forte similarité des grandeurs des deux molécules ; toutefois, les principales disparités sont observables s'agissant de l'entropie et surtout des volumes molaires (636,5 et 512,1 pour JOZI A et JOZI B respectivement, en cm^3/mol). Cette importante différence de volumes peut laisser présager, au stade actuel, une dissemblance de réactivités. Cependant, elle n'est pas suffisante pour l'expliquer, d'où le recours aux propriétés électroniques des différentes molécules.

II.3. Détermination des énergies des FMOs

Les HOMO et LUMO des structures optimisées des JOZIs A et B en phases gazeuse et aqueuse sont représentées à la figure 8. La couleur rouge représente les zones de surface chargées négativement, tandis que la couleur verte représente les zones de surfaces chargées positivement.

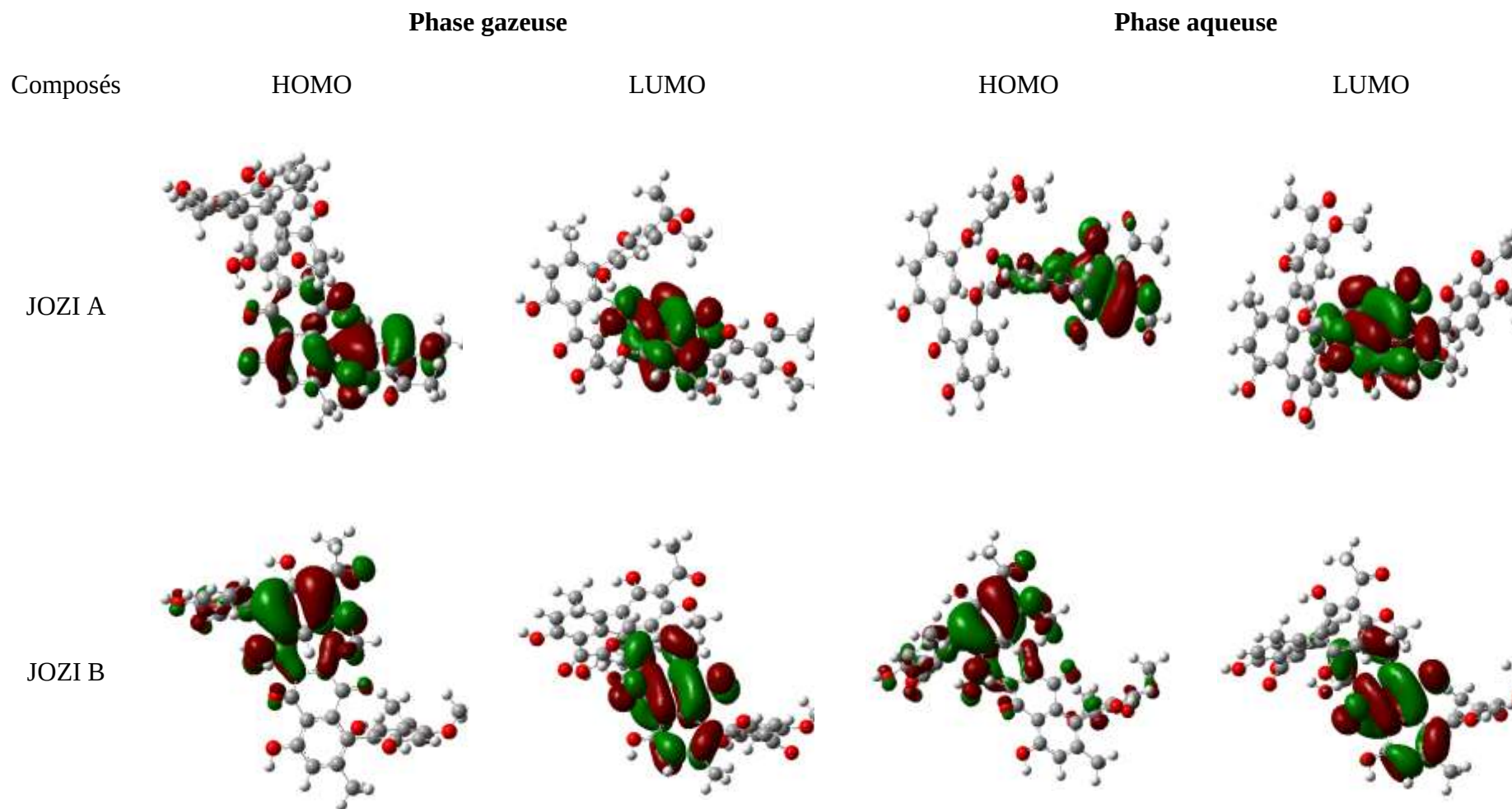


Figure 6: HOMOs et LUMOs des JOZIs A et B obtenues par la méthode B3LYP/6–31G(d) en phases gazeuse et aqueuse.

Nous constatons que les deux molécules présentent un comportement quasi identique dans les phases gazeuse et aqueuse. Cela suggère que la solvation n'a pas un effet notable sur la nucléophilie et l'électrophilie globales de ces molécules, les interactions intramoléculaires seraient plus importantes que les interactions entre les dimères d'antraquinones et l'eau.

Cependant, pour JOZI A, la HOMO est fortement localisée au niveau du cycle benzénique tétra substitué lié au cycle C par le carbone C-4 de la première unité du squelette d'AQ, identifiant cette région-là de la molécule comme siège de l'essentiel de la nucléophilie. La LUMO pour sa part est fortement localisée au niveau des cycles A, C et surtout B de la première unité du squelette d'antraquinones avec ses deux carbonyles, ce qui en ferait une attraction pour les entités électrophiles.

À la différence de la JOZI A, la HOMO de la JOZI B s'étend au cycle B, est fortement localisée au niveau du cycle benzénique tétra substitué lié au cycle C' par le carbone C-4' de la deuxième unité du squelette d'AQ. Son potentiel nucléophile est ainsi à l'opposé de celui de la JOZI A, preuve que l'atropisomérisation sur l'axe comportant les carbones 4 et 1'' a une incidence nette sur la nucléophilie. On note toutefois que les LUMOs des deux composés sont quasiment identiques, répandues fortement au niveau du cycle B et faiblement aux cycles A et C.

Ces résultats montrent déjà des propriétés différentes, tout au moins s'agissant de la nucléophilie. Une confusion semble cependant encore de mise quant à l'électrophilie. La différence dans l'orientation spatiale des cycles benzéniques et des cycles d'antraquinones entre ces deux atropoisomères semble influencer les interactions électroniques entre les différents groupes fonctionnels présents dans ces molécules.

II.4. Descripteurs globaux de réactivité

Les descripteurs globaux tels que l'affinité électronique (AE), le potentiel d'ionisation (PI), le potentiel chimique (μ), l'électronégativité (χ), la dureté (η), la mollesse (S), la nucléophilie globale (N), l'indice d'électrophilie (ω) des molécules des JOZIs A et B ont été évalués en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d) en phases gazeuse et aqueuse. Les résultats de ces paramètres sont donnés dans le tableau 3.

Tableau 3: Descripteurs globaux des JOZIs A et B en phase gazeuse et aqueuse obtenus par la méthode B3LYP/6–31G(d).

Descripteurs moléculaires (eV)	Phase gazeuse		Phase aqueuse	
	JOZI A	JOZI B	JOZI A	JOZI B
E_{HOMO}	–5,74	–5,57	–5,88	–5,94
E_{LUMO}	–2,37	–2,39	–2,71	–2,72
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} $	3,38	3,19	3,17	3,23
Affinité électronique AE	2,36	2,39	2,71	2,72
Potentiel d’ionisation PI	5,74	5,57	5,88	5,94
Potentiel chimique μ	–4,05	–3,98	–4,29	–4,33
Electronégativité χ	4,05	3,98	4,29	4,33
Durété η	3,38	3,19	3,17	3,22
Mollesse S	0,30	0,31	0,32	0,31
Nucléophilie globale N	3,38	3,55	2,86	2,80
Indice d’électrophilie ω	2,43	2,49	2,91	2,91

Le gap énergétique de JOZI A (3,38 eV) est supérieur à celui de JOZI B (3,19 eV) en phase gazeuse, JOZI A sera par conséquent moins réactif. Par contre en phase aqueuse JOZI A possède un gap énergétique (3,17 eV) inférieur à celui de JOZI B (3,23 eV), ce qui le rendrait plus réactif en phase aqueuse. Le solvant favoriserait sa solvation, comme nous le verrons plus tard dans le cas de la solvation explicite. En effet l’eau qui est un solvant polaire forme des liaisons hydrogènes avec les groupes fonctionnels des molécules à l’instar des groupes hydroxyles et des cycles benzéniques, réduisant leurs énergies.

Les mollesses des deux molécules sont néanmoins comparables (~0,31 eV). La dureté serait à ce stade la grandeur qui distinguerait la réactivité des deux molécules. Selon la théorie HSAB (Hard and Soft Acid Base) (Pearson, 1963) la JOZI B devrait réagir principalement avec les composés les plus durs ; a contrario, la JOZI A réagirait avec les entités les moins dures (voire molles).

II.5. Détermination du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

L'analyse des surfaces de potentiel électrostatique moléculaire (MEPs) peut nous fournir des informations supplémentaires sur les sites nucléophiles (centres électronégatifs) et électrophiles (centres électrodonneurs) dans nos structures moléculaires. En général, les régions présentant une densité électronique élevée, correspondant à des potentiels électrostatiques négatifs sont représentées en rouge, tandis que les régions caractérisées par une faible densité électronique, correspondant à des potentiels électrostatiques positifs sont représentées en bleu (Muya *et al.*, 2019).

La couleur bleue (fig. 8), représentant les sites à prédispositions électrophiles, est principalement localisée au niveau des hydrogènes liés aux atomes d'oxygène [H–O–C(1) ; H–O–C(1') ; H–O–C(8') ; H–O–C(6'') ; H–O–C(2''')]. La couleur rouge quant à elle, se trouve au niveau des atomes d'oxygène de la fonction carbonyle [C(9)=O ; C(9')=O], représentant les lieux par excellence d'une attitude nucléophile. Ce qui pourrait se justifier par la présence d'un effet mésomère négatif sur ces atomes. Ces observations sont en accord avec celles faites sur les LUMOs et HOMOs étudiées précédemment.

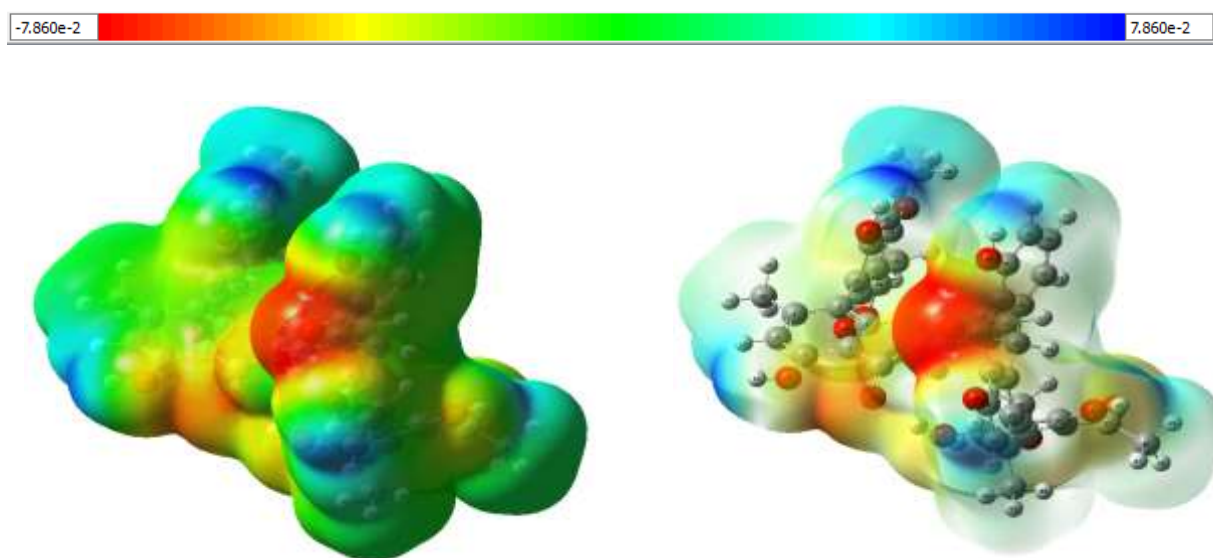


Figure 7 : MEP de JOZI A, en phase gazeuse obtenu par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Par analogie, la JOZI B présente des régions électrophiles et nucléophiles distinctes. Les hydrogènes liés aux atomes d'oxygène [H–O–C(1) ; H–O–C(1') ; H–O–C(8') ; H–O–C(2'')]

sont plus électrophiles tandis que les atomes d'oxygène de la fonction carbonyle [$C(9)=O$; $C(9')=O$; $C(16')=O$] sont plus nucléophiles.

Ces observations sont en accord avec celles faites sur les LUMOs et HOMOs étudiées précédemment (figure 9).

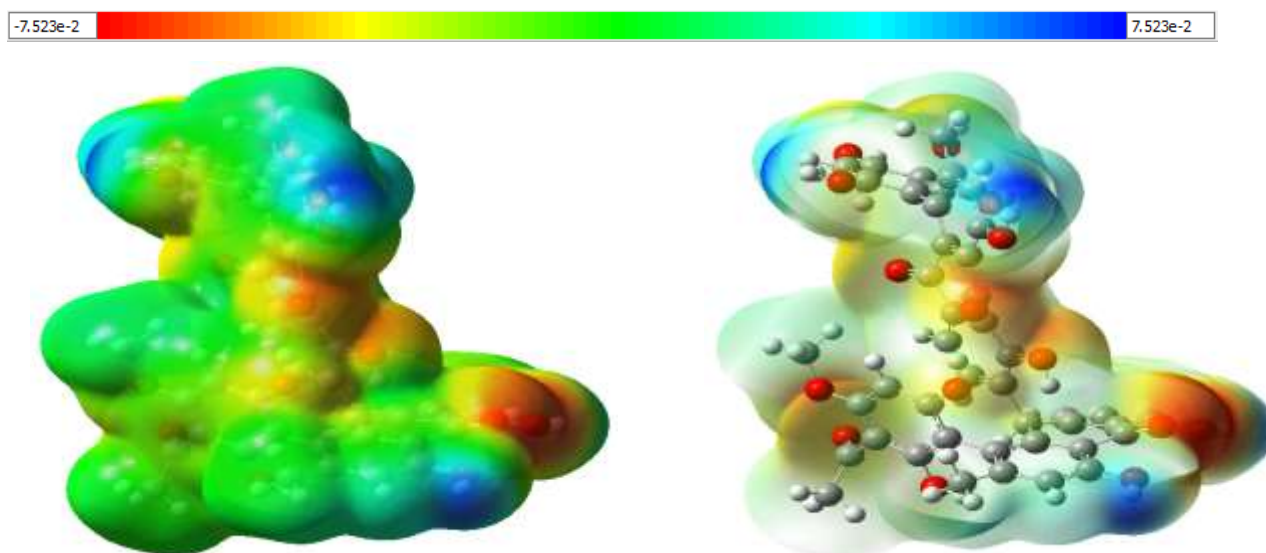


Figure 8 : MEP de JOZI B, en phase gazeuse obtenu par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur les indices globaux, déduits des propriétés électroniques, la prédiction des sites réactifs doit s'appuyer sur des indices locaux notamment les fonctions de Fukui.

II.6. Descripteurs locaux de réactivité

Les descripteurs locaux de réactivité en l'occurrence les indices de Fukui de JOZI A et B ont été déterminés pour prédire les sites les plus réactifs vis-à-vis d'une attaque électrophile, nucléophile ou concertée.

Tableau 4 : Valeurs des fonctions de Fukui de JOZI A obtenues par la méthode B3LYP/6–31G(d).

Atome cible	Phase gazeuse				Phase aqueuse			
N°	f_k^+	f_k^-	f_k^0	Δf	f_k^+	f_k^-	f_k^0	Δf
H-2	-0,12	0,12	-0,01	-0,24	-0,17	0,16	-0,01	-0,33
H-5	-0,16	0,16	0,01	-0,32	-0,17	0,16	-0,01	-0,33
H-6	-0,14	0,13	-0,01	-0,27	-0,17	0,17	-0,01	-0,34
H-15	0,17	0,01	0,01	0,16	0,18	0,01	0,01	0,19
H-2'	-0,13	0,12	0,01	-0,25	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-5'	-0,14	0,13	0,01	-0,27	-0,15	0,15	-0,01	-0,30
H-6'	-0,15	0,13	-0,01	-0,28	-0,16	0,16	0,01	-0,32
H-7'	-0,13	0,12	0,01	-0,25	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-10'	-0,17	0,17	0,1	-0,34	-0,21	0,21	0,01	-0,42
H-15'	0,18	0,01	0,01	0,17	0,18	0,01	-0,01	0,17
H-5''	-0,12	0,12	0,01	-0,24	-0,17	0,17	0,01	-0,34
H-8''	0,17	0,01	-0,01	0,16	0,18	0,01	-0,01	0,17
H-9''	0,16	0,01	0,01	0,15	0,18	0,01	0,01	0,17
H-5'''	-0,15	0,15	-0,01	-0,30	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-8'''	0,18	0,01	-0,01	0,17	0,19	0,01	-0,01	0,18
H-9'''	0,16	-0,01	-0,01	0,17	0,16	-0,01	0,01	0,17
H-O-C-1	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-8	-0,44	0,44	0,01	-0,88	-0,44	0,44	-0,01	-0,88
H-O-C-1'	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-8'	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-2''	-0,45	0,45	0,01	-0,90	-0,45	0,45	0,01	-0,90
H-O-C-6''	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-2'''	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	-0,01	-0,88
H-O-C-6'''	-0,43	0,43	-0,01	-0,86	-0,45	0,45	-0,01	-0,90
C-1	-0,35	0,32	-0,02	-0,67	-0,35	0,31	-0,02	-0,66
C-2	0,33	-0,27	0,03	0,60	0,33	-0,27	0,03	0,60
C-3	-0,16	0,18	0,01	-0,34	-0,15	0,15	0,01	-0,30
C-4	-0,02	0,03	0,01	-0,05	0,01	0,02	0,02	-0,01
C-5	0,16	-0,19	-0,01	0,35	0,17	-0,17	0,01	0,34
C-6	0,27	-0,21	0,03	0,48	0,25	-0,21	0,02	0,46
C-7	-0,13	0,17	0,02	-0,30	-0,12	0,18	0,03	-0,30
C-8	-0,24	0,20	-0,02	-0,44	-0,25	0,23	-0,01	-0,48
C-9	-0,24	0,34	0,05	-0,58	-0,22	0,35	0,06	-0,57
C-10	-0,22	0,35	0,06	-0,57	-0,22	0,36	0,07	-0,58
C-11	0,05	0,01	0,03	0,04	0,02	0,03	0,03	0,05
C-12	0,04	0,02	0,03	0,02	0,05	0,01	0,03	0,06
C-13	0,05	-0,02	0,02	0,07	0,04	-0,01	0,01	0,03

C-14	0,02	0,04	0,03	-0,02	0,02	0,07	0,02	0,09
C-15	0,54	-0,54	-0,01	1,08	0,54	-0,54	-0,01	1,08
C-1'	-0,34	0,32	-0,01	-0,66	-0,33	0,33	-0,01	-0,66
C-2'	0,27	-0,29	-0,01	0,56	0,28	-0,28	0,01	0,56
C-3'	-0,16	0,17	0,01	-0,33	-0,18	0,18	-0,01	-0,36
C-4'	-0,05	-0,01	-0,03	-0,04	-0,05	0,05	-0,01	-0,10
C-5'	0,19	-0,23	-0,02	0,42	0,21	-0,21	0,01	0,42
C-6'	0,13	-0,11	0,01	0,24	0,14	-0,14	-0,01	0,28
C-7'	0,20	-0,22	-0,01	0,42	0,21	-0,20	0,01	0,41
C-8'	-0,31	0,31	-0,01	-0,62	-0,31	0,31	-0,01	-0,62
C-9'	-0,31	0,33	0,01	-0,64	-0,33	0,33	0,01	-0,66
C-10'	0,42	-0,43	-0,01	0,85	0,37	-0,38	-0,01	0,75
C-11'	-0,14	0,15	0,01	-0,29	-0,14	0,14	0,01	-0,28
C-12'	-0,02	0,03	0,01	-0,05	-0,01	0,02	0,01	-0,03
C-13'	0,06	-0,08	-0,01	0,14	0,01	-0,01	0,01	0,02
C-14'	-0,07	0,07	-0,01	-0,14	0,03	-0,03	0,01	0,06
C-15'	0,53	-0,54	-0,01	1,07	0,54	-0,54	-0,01	1,08
C-1''	0,06	-0,26	-0,10	0,32	0,06	-0,51	-0,23	0,57
C-2''	-0,28	0,28	-0,01	-0,56	-0,27	0,26	-0,01	-0,53
C-3''	0,01	-0,01	0,01	0,02	0,02	-0,01	0,01	0,03
C-4''	-0,32	0,29	-0,02	-0,61	-0,33	0,24	-0,05	-0,57
C-5''	0,29	-0,34	-0,02	0,63	0,30	-0,43	-0,06	0,73
C-6''	-0,35	0,38	0,01	-0,73	-0,35	0,41	0,03	-0,76
C-7''	-0,42	0,43	0,01	-0,85	-0,43	0,43	0,01	-0,86
C-8''	0,51	-0,51	-0,01	1,02	0,51	-0,51	-0,01	1,02
C-9''	0,22	-0,21	0,01	0,43	0,23	-0,23	0,01	0,46
C-1'''	0,06	-0,17	-0,06	0,23	0,08	-0,08	-0,01	0,16
C-2'''	-0,21	0,24	0,01	-0,45	-0,24	0,24	0,01	-0,48
C-3'''	-0,04	-0,02	-0,03	-0,02	-0,07	0,02	-0,01	-0,09
C-4'''	-0,29	0,26	-0,01	-0,55	-0,31	0,31	-0,01	-0,62
C-5'''	0,20	-0,19	0,01	0,39	0,24	-0,24	-0,01	0,48
C-6'''	-0,30	0,28	-0,01	-0,58	-0,35	0,35	0,01	-0,70
C-7'''	-0,35	0,36	0,01	-0,71	-0,38	0,38	0,01	-0,76
C-8'''	0,52	-0,52	-0,01	1,04	0,58	-0,58	-0,01	1,16
C-9'''	0,21	-0,22	-0,01	0,43	0,22	-0,22	0,01	0,44
O-C-1	0,60	-0,62	-0,01	1,22	0,64	-0,66	-0,01	1,30
O-C-8	0,62	-0,64	-0,01	1,26	0,67	-0,67	-0,01	1,34
O=C-9	0,57	-0,45	0,06	1,02	0,66	-0,52	0,07	1,18
O=C-10	0,69	-0,55	0,07	1,24	0,71	-0,61	0,05	1,32
O-C-1'	0,60	-0,63	-0,02	1,23	0,64	-0,64	-0,01	1,28
O-C-8'	0,60	-0,61	-0,01	1,21	0,63	-0,63	-0,01	1,26
O=C-9'	0,45	-0,48	-0,02	0,93	0,50	-0,51	0,01	1,01
O-C-2''	0,65	-0,69	-0,02	1,34	0,67	-0,76	-0,04	1,43
O-C-4''	0,52	-0,55	-0,02	1,07	0,52	-0,62	-0,05	1,14

O-C-6''	0,64	-0,65	-0,01	1,29	0,66	-0,67	-0,01	1,33
O=C-7'''	0,54	-0,54	0,01	1,08	0,58	-0,58	-0,01	1,16
O-C-2'''	0,66	-0,66	0,01	1,32	0,66	-0,66	0,01	1,32
O-C-4'''	0,52	-0,53	-0,01	1,05	0,54	-0,54	-0,01	1,08
O-C-6'''	0,68	-0,70	-0,01	1,38	0,70	-0,71	-0,01	1,41
O=C-7'''	0,43	-0,45	-0,01	0,88	0,48	-0,48	0,01	0,96

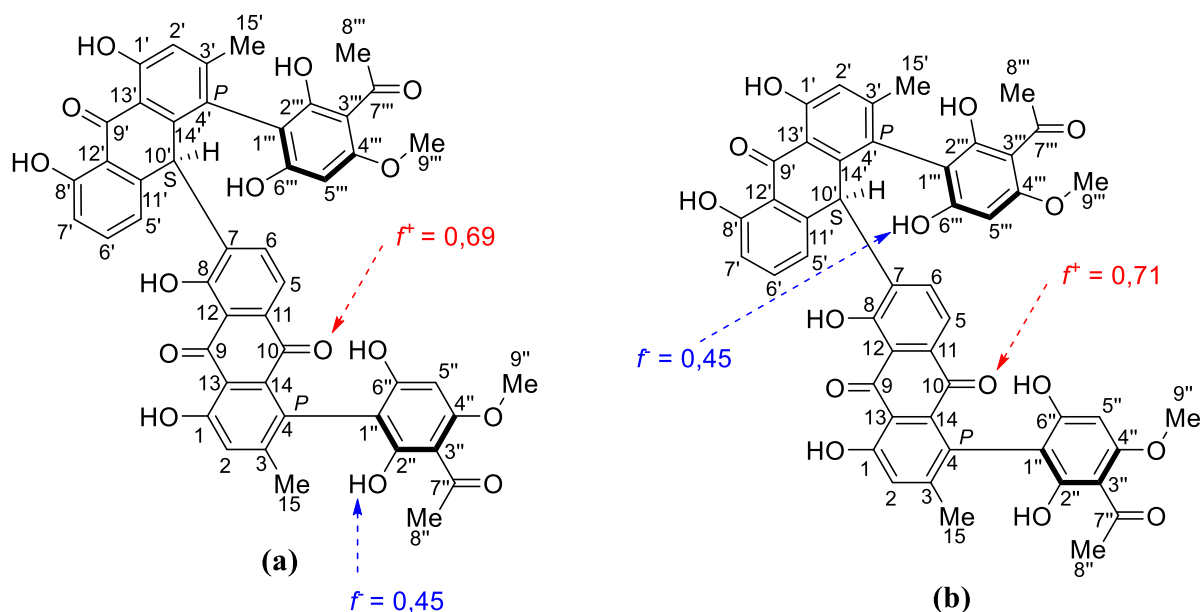


Figure 9 : Descripteurs locaux de réactivité (indices de Fukui) de JOZI A en phases gazeuse (a) et aqueuse (b) obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Nous notons que l'atome d'oxygène $\text{O}=\text{C}-10$ est le plus électrophile en phases gazeuse ($f_k^+ = 0,69$) et aqueuse ($f_k^+ = 0,71$), donc le plus enclin à exprimer un comportement électrophile. Par contre, les atomes d'hydrogène $\text{H}-\text{O}-\text{C}-2''$ et $\text{H}-\text{O}-\text{C}-6'''$ sont respectivement les plus nucléophiles en phases gazeuse ($f_k^- = 0,45$) et aqueuse ($f_k^- = 0,45$) parce qu'appartenant à des fonctions phénol "libres" situées en *ortho* et en *para* d'un groupement attracteur par effet mésomère. Ces informations sont essentielles pour comprendre les interactions chimiques potentielles des Jozikphnipholones et guider le développement de ses dérivés.

Ceci corrobore les observations faites sur les LUMOs et HOMOs.

Tableau 5 : Valeurs des fonctions de Fukui de JOZI B obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d).

Atome cible	Phase gazeuse				Phase aqueuse			
	f_k^+	f_k^-	f_k^0	Δf	f_k^+	f_k^-	f_k^0	Δf
H-2	-0,12	0,12	-0,01	-0,24	-0,17	0,17	-0,01	-0,34
H-5	-0,16	0,16	0,01	-0,32	-0,17	0,17	-0,01	-0,34
H-6	-0,15	0,14	-0,01	-0,29	-0,17	0,17	-0,01	-0,34
H-15	0,17	0,01	0,01	0,18	0,18	0,01	0,01	0,17
H-2'	-0,12	0,12	-0,01	-0,24	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-5'	-0,13	0,13	0,01	-0,26	-0,15	0,15	0,01	-0,30
H-6'	-0,14	0,14	-0,01	-0,28	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-7'	-0,12	0,12	0,01	-0,24	-0,16	0,16	0,01	-0,32
H-10'	-0,19	0,19	0,01	-0,38	-0,20	0,20	0,01	-0,40
H-15'	0,17	0,01	0,01	0,18	0,18	0,01	0,01	0,17
H-3''	-0,13	0,13	0,01	-0,26	-0,15	0,16	0,01	-0,31
H-8''	0,18	0,01	-0,01	0,17	0,20	0,01	-0,01	0,19
H-9''	0,16	0,01	0,01	0,15	0,17	-0,01	0,01	0,18
H-5'''	-0,15	0,15	-0,01	-0,30	-0,16	0,16	-0,01	-0,32
H-8'''	0,17	0,01	0,01	0,16	0,18	0,01	0,01	0,17
H-9'''	0,16	-0,01	0,01	0,17	0,17	0,01	0,01	0,16
H-O-C-1	-0,41	0,41	-0,01	-0,82	-0,44	0,44	-0,01	-0,88
H-O-C-8	-0,44	0,44	0,01	-0,88	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-1'	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-8'	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-2''	-0,41	0,41	0,01	-0,82	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-6''	-0,42	0,42	0,01	-0,84	-0,44	0,44	0,01	-0,88
H-O-C-2'''	-0,42	0,42	-0,01	-0,84	-0,43	0,43	0,01	-0,86
H-O-C-6'''	-0,43	0,43	-0,01	-0,86	-0,45	0,45	-0,01	-0,90
C-1	-0,35	0,33	-0,01	-0,68	-0,35	0,33	-0,01	-0,68
C-2	0,33	-0,27	0,03	0,60	0,33	-0,27	0,03	0,60
C-3	-0,16	0,18	0,01	-0,34	-0,15	0,17	0,01	-0,32
C-4	-0,01	0,03	0,01	-0,04	0,01	0,02	0,02	-0,01
C-5	0,17	-0,20	-0,02	0,37	0,17	-0,19	-0,01	0,36
C-6	0,27	-0,21	0,03	0,48	0,25	-0,20	0,02	0,45
C-7	-0,13	0,15	0,01	-0,28	-0,12	0,15	0,02	-0,27
C-8	-0,24	0,19	-0,02	-0,43	-0,25	0,21	-0,02	-0,46
C-9	-0,25	0,34	0,05	-0,59	-0,22	0,35	0,06	-0,57
C-10	-0,23	0,34	0,06	-0,57	-0,22	0,36	0,07	-0,58
C-11	0,05	0,01	0,02	0,04	0,01	0,03	0,02	-0,02
C-12	0,04	0,02	0,03	0,02	0,05	0,01	0,03	0,04
C-13	0,06	-0,01	0,02	0,07	0,04	-0,01	0,02	0,05
C-14	0,02	0,05	0,03	-0,03	0,02	0,04	0,03	-0,02

C-15	0,54	-0,54	-0,01	1,08	0,54	-0,54	-0,01	1,08
C-1'	-0,35	0,34	-0,01	-0,69	-0,34	0,33	-0,01	-0,67
C-2'	0,27	-0,28	-0,01	0,55	0,28	-0,28	-0,01	0,56
C-3'	-0,17	0,18	0,01	-0,35	-0,19	0,18	-0,01	-0,37
C-4'	-0,02	0,02	0,01	-0,04	0,08	-0,07	0,01	0,15
C-5'	0,19	-0,21	-0,01	0,40	0,21	-0,22	-0,01	0,43
C-6'	0,14	-0,12	0,01	0,26	0,14	-0,13	0,01	0,27
C-7'	0,20	-0,21	-0,01	0,41	0,21	-0,21	-0,01	0,42
C-8'	-0,31	0,31	-0,01	-0,62	-0,31	0,30	-0,01	-0,61
C-9'	-0,32	0,33	0,01	-0,65	-0,33	0,33	0,01	-0,66
C-10'	0,42	-0,43	-0,01	0,85	0,38	-0,38	-0,01	0,76
C-11'	-0,13	0,15	0,01	-0,28	-0,14	0,14	0,01	-0,28
C-12'	-0,02	0,03	0,01	-0,05	-0,01	0,01	0,01	-0,02
C-13'	0,06	-0,07	-0,01	0,13	0,01	-0,01	-0,01	0,02
C-14'	-0,08	0,07	-0,01	-0,15	0,01	-0,01	-0,01	0,02
C-15'	0,54	-0,54	-0,01	1,08	0,54	-0,54	-0,01	1,08
C-1''	0,05	-0,21	-0,08	0,26	0,05	-0,21	-0,08	0,26
C-2''	-0,36	0,39	0,01	-0,75	-0,35	0,38	0,01	-0,73
C-3''	0,26	-0,31	-0,03	0,57	0,28	-0,31	-0,02	0,59
C-4''	-0,34	0,30	-0,02	-0,64	-0,33	0,29	-0,02	-0,62
C-5''	-0,01	0,01	0,01	-0,02	-0,01	0,01	0,01	-0,02
C-6''	-0,25	0,24	-0,01	-0,49	-0,25	0,24	-0,01	-0,49
C-7''	-0,36	0,36	0,01	-0,72	-0,38	0,38	0,01	-0,76
C-8''	0,59	-0,59	-0,01	1,18	0,60	-0,60	-0,01	1,20
C-9''	0,22	-0,22	0,01	0,44	0,23	-0,23	0,01	0,46
C-1'''	0,06	-0,26	-0,10	0,32	0,03	-0,28	-0,13	0,31
C-2'''	-0,21	0,27	0,03	-0,48	-0,25	0,33	0,04	-0,58
C-3'''	-0,01	-0,14	-0,07	0,13	0,04	-0,21	-0,08	0,25
C-4'''	-0,32	0,29	-0,02	-0,61	-0,35	0,31	-0,02	-0,66
C-5'''	0,21	-0,20	0,01	0,40	0,28	-0,27	0,01	0,55
C-6'''	-0,31	0,28	-0,01	-0,59	-0,34	0,32	-0,01	-0,66
C-7'''	-0,41	0,42	0,01	-0,83	-0,41	0,43	0,01	-0,84
C-8'''	0,51	-0,51	-0,01	1,02	0,53	-0,53	-0,01	1,06
C-9'''	0,20	-0,20	0,01	0,40	0,23	-0,23	0,01	0,46
O-C-1	0,60	-0,61	-0,01	1,21	0,64	-0,64	-0,01	1,28
O-C-8	0,62	-0,64	-0,01	1,26	0,66	-0,68	-0,01	1,34
O=C-9	0,56	-0,44	0,06	1,00	0,65	-0,52	0,07	1,17
O=C-10	0,69	-0,54	0,08	1,23	0,72	-0,56	0,08	1,28
O-C-1'	0,60	-0,61	-0,01	1,21	0,63	-0,64	-0,01	1,27
O-C-8'	0,60	-0,61	-0,01	1,21	0,63	-0,63	-0,01	1,26
O=C-9'	0,46	-0,46	-0,01	0,92	0,50	-0,50	-0,01	1,00
O-C-2''	0,64	-0,65	-0,01	1,29	0,66	-0,67	-0,01	1,33
O-C-4''	0,51	-0,56	-0,02	1,07	0,53	-0,56	-0,01	1,09
O-C-6''	0,65	-0,68	-0,01	1,33	0,67	-0,69	-0,01	1,36

O=C-7''	0,45	-0,45	0,01	0,90	0,49	-0,49	0,01	0,98
O-C-2'''	0,68	-0,67	0,01	1,35	0,67	-0,66	0,01	1,33
O-C-4'''	0,53	-0,59	-0,03	1,12	0,52	-0,60	-0,04	1,12
O-C-6'''	0,68	-0,72	-0,02	1,40	0,72	-0,75	-0,02	1,47
O=C-7'''	0,43	-0,46	-0,01	0,89	0,47	-0,50	-0,01	0,90

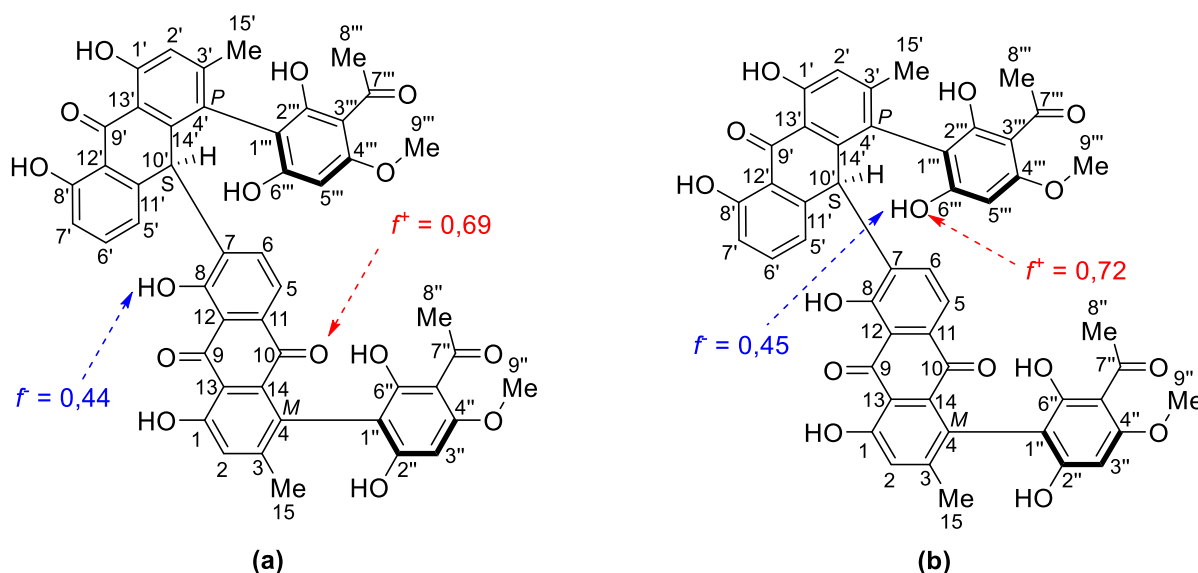


Figure 10 : indices de Fukui de JOZI B en phases gazeuse (a) et aqueuse (b) obtenus par la méthode B3LYP/6-31G(d).

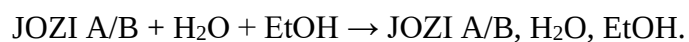
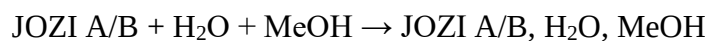
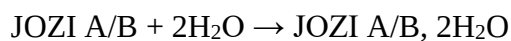
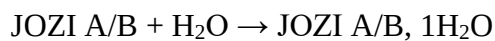
Pour ce qui est des indices de Fukui de JOZI B, nous notons qu'en phase gazeuse l'atome d'oxygène O=C-10 ($f_k^+ = 0,69$) est le plus électrophile, il en est de même de l'atome d'oxygène H-O-C-6''' ($f_k^+ = 0,72$) en phase aqueuse. Par contre, les atomes d'hydrogène H-O-C-8 et H-O-C-6''' sont respectivement les plus nucléophiles en phase gazeuse ($f_k^- = 0,44$) et en phase aqueuse ($f_k^- = 0,45$). Tout ceci est en accord avec les observations faites sur les orbitales LUMO et HOMO.

Tous les résultats obtenus jusqu'à présent en phase aqueuse l'ont été grâce à la solvation implicite, c'est-à-dire en intégrant le formalisme IEF-PCM. Malheureusement, au travers d'une telle solvation, la nucléophilie et l'électrophilie locales sont difficilement appréciables parce que les interactions soluté/solvant ne sont pas visibles. Cette observation a conduit à recourir à la solvation explicite.

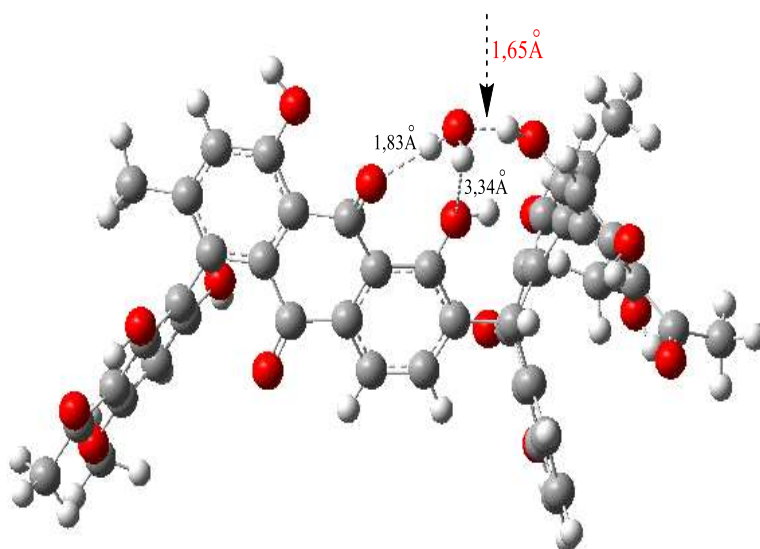
II.7. Effets de la solvation explicite : Influence de l'énergie de Gibbs et la stabilité d'une molécule

Les indices locaux obtenus en phase aqueuse ont servi de guides dans la conception des interactions entre les molécules des différents solvants, soit une molécule d'eau, deux

molécules, un mélange eau/MeOH ou eau/EtOH, et les JOZIs A/B. Ces interactions relèvent donc principalement des liaisons hydrogène. Les équations chimiques afférentes à ces liaisons hydrogène sont les suivantes :



Les structures optimisées des composés chélatés sont représentées dans la figure ci-après :



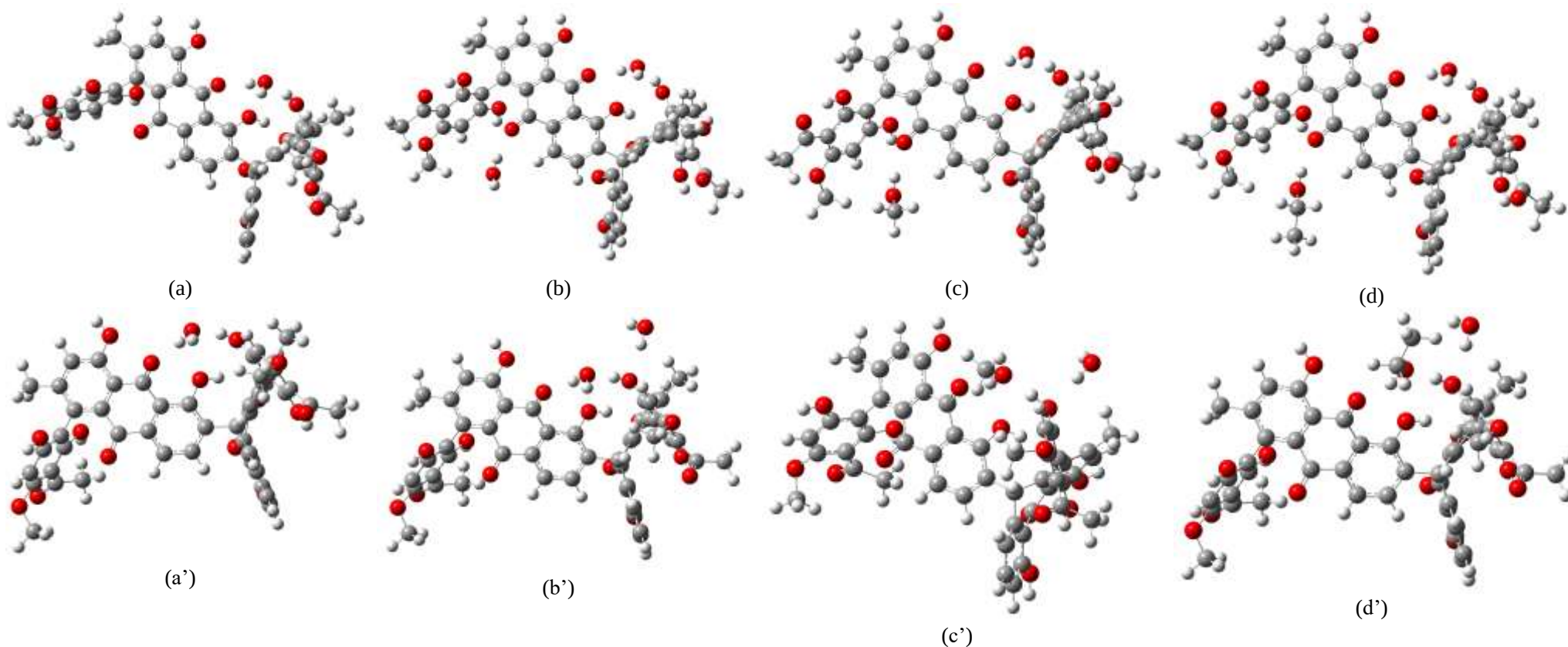


Figure 11 : structures optimisées des composés chélatés ; (a) JOZI A, H_2O ; (b) JOZI A, $2\text{H}_2\text{O}$; (c) JOZI A, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$; (d) JOZI A, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$; (a') JOZI B, H_2O ; (b') JOZI B, $2\text{H}_2\text{O}$; (c') JOZI B, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$; (d') JOZI B, $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$. Les dispositions sont effectuées sur la base des interactions hydrogène les plus probables.

Les enthalpies libres qui découlent de ces solvatations sont représentées dans le tableau 6 ci-après :

Tableau 6 : enthalpies libres des différents types de solvation des joziknipholones.

Équations de solvation	$\Delta G/\text{kcal.mol}^{-1}$
$\text{joziA} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{joziA}, 1\text{H}_2\text{O}$	-5,51
$\text{joziB} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{joziA}, 1\text{H}_2\text{O}$	-1,70
$\text{joziA} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{joziA}, 2\text{H}_2\text{O}$	-4,41
$\text{joziB} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{joziB}, 2\text{H}_2\text{O}$	0,93
$\text{joziA} + \text{H}_2\text{O} + \text{EtOH} \rightarrow \text{joziA}, 1\text{H}_2\text{O}, 1\text{EtOH}$	-3,47
$\text{joziB} + \text{H}_2\text{O} + \text{EtOH} \rightarrow \text{joziB}, 1\text{H}_2\text{O}, 1\text{EtOH}$	1,66
$\text{joziA} + \text{H}_2\text{O} + \text{MeOH} \rightarrow \text{joziA}, 1\text{H}_2\text{O}, 1\text{MeOH}$	-3,78
$\text{joziB} + \text{H}_2\text{O} + \text{MeOH} \rightarrow \text{joziB}, 1\text{H}_2\text{O}, 1\text{MeOH}$	1,46

JOZI B semble relativement moins encline à la solvation que JOZI A (peut-être une conséquence de la dureté ?), en particulier dans les cas d'une dilution prononcée, au regard de l'essentiel de ses valeurs de ΔG ($\Delta G > 0$). JOZI B serait alors plus stable et donc moins réactive en solution, parce que cette dilution plus marquée rendrait plus forte les fonctions phénol avec moins de possibilité de dissociation de la liaison H–O. L'augmentation de la polarité du solvant ($\text{EtOH} < \text{MeOH} < \text{H}_2\text{O}$) semble dans tous les cas favoriser la solvation, avec ΔG qui diminue. Dans l'ensemble, la solvation de la JOZI A reste exergonique quel que soit le solvant.

Pareilles interactions seraient applicables face aux acides aminés ou aux protéines, ensuite d'évaluer la stabilité de ces composés dans un environnement biologique.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Au cours de notre travail, nous avons réalisé une étude théorique des JOZIs A et B en phases gazeuse et aqueuse par la cDFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP/6–31G(d). En effet nous nous sommes proposés de tenter de justifier les différences de Concentration Minimale Inhibitrice entre les atropoisomères JOZI A et JOZI B par le biais de leur réactivité supposée. Nous avons posé comme principe que les propriétés physico-chimiques particulières, inhérentes aux isomères et notamment aux atropoisomères, seraient déterminantes pour leur réactivité.

D’après les résultats obtenus, les volumes molaires (en $\text{cm}^3.\text{mol}^{-1}$) sont de 636,5 et 512,1 en phase gazeuse et $\eta_{\text{eV}} \approx \Delta E_{\text{eV}} (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) = 3,17$ et 3,23 en phase aqueuse, respectivement pour JOZI A et JOZI B. De plus nous avons observés que les molesses des deux molécules sont néanmoins comparables à une valeur sensiblement égale à 0,31 eV. La dureté serait donc à ce stade, la grandeur qui distinguerait la réactivité des deux molécules de l’ordre de 3,17 eV et 3,23 eV en phase aqueuse, pour JOZI A et B respectivement. De ce fait, d’après la théorie de Hard and Soft Acid Base JOZI B devrait réagir principalement avec les composés les plus durs ; *a contrario* la JOZI A réagirait avec les entités les moins dures. A cet effet, la solvation de JOZI A est toujours exergonique par opposition à celle de JOZI B qui devient endergonique au fur et à mesure que le nombre de molécules de solvant augmente. Ces différents résultats témoignent des réactivités différentes entre ces deux substances naturelles, où JOZI B serait alors plus stable et donc moins réactive par rapport à JOZI A.

Cependant il aurait été intéressant de comparer les résultats obtenus avec ceux d’autres fonctionnelles ou des jeux de base plus étendus comme B3LYP/6–311++G(d,p) ou d’autres méthodes post-Hartree Fock telles que MP2++G(d,p) (Møller–Plesset 2) pour comparer ces résultats aux nôtres. (Beran et al, 2017).

Dans une perspective plus large, on peut subodorer que pareille démarche soit applicable à d’autres atropoisomères, anticiper peut-être ainsi sur celui le plus à même de présenter la meilleure activité sur quelque cible biologique. De plus, les indices de Fukui, qui vont dans le même sens que les FMOs ou les MEPs, peuvent, en plus de susciter des interactions avec d’autres molécules, orienter sur la nature de la substitution sur ces composés, histoire d’en proposer des dérivés potentiellement plus réactifs. Ainsi, le docking et la dynamique moléculaires, outils d’analyses pharmacologiques, permettraient de voir plus clair sur le comportement de chaque JOZI ou d’un quelconque dérivé probable mis en présence de la même protéine.

CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian 09 (Frisch et al, 2010) et du logiciel GaussView 6.0.16 pour la visualisation des structures optimisées et des orbitales moléculaires, installés dans des ordinateurs dont les caractéristiques sont conciliées dans le tableau 7 :

Tableau 7 : Caractéristiques de l'appareil utilisé

	Ordinateur 1	Ordinateur 2
Processeur	INTEL® Xeon ® CPU E5-1607 v3 @ 3.10 GHz 3.10 GHz	INTEL® CORE(TM) <u>i5-4570 CPU @ 3.20GHZ</u> 3.20 GHZ
Mémoire vive (RAM)	32.0 Go	8, 00 Go
ID de périphérique	D678A78F-DB7D-4DCD-9051-0FBA7E8D45B6	FFC84FE9-66DEE-49CD-A056-11A951581296
ID de Produit	00331-10000-00001-AA593	00331-10000-0001-AA986
Type du système	Système d'exploitation 64 bits , processeur × 64	Système d'exploitation 64 bits , processeur × 64

Tout au long de ce travail, nous avons procédé de la manière suivante :

- Ouvrir l'interface GaussView et représenter la molécule
- Cliquer sur « Calculate », et sélectionner « Gaussian Calculation Setup »
- Sélectionner « Job Type » et définir l'opération à effectuer : « Optimization, Energy, Frequency, Opt + Freq... »

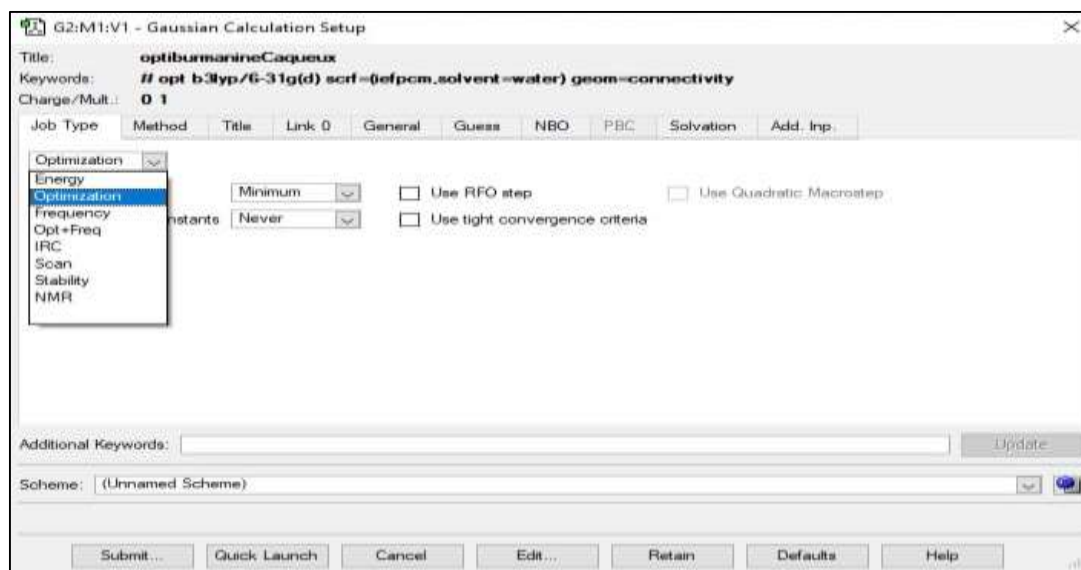


Figure12: Interface de GaussView lorsqu'on clique sur « Job type » (CAMDEU., 2024)

- Puis définir les paramètres de calculs tels que la méthode de calcul (DFT, Hartree – Fock...), la fonctionnelle hybride (B3LYP, ...) et le jeu de base 6–31 G(d).

Procéder aux derniers réglages tels que la configuration de la structure, définir ou pas le solvant (sélectionner « Solvation » et définir le solvant) et cliquer sur « submit » pour soumettre le calcul et « save » pour l'enregistrement.

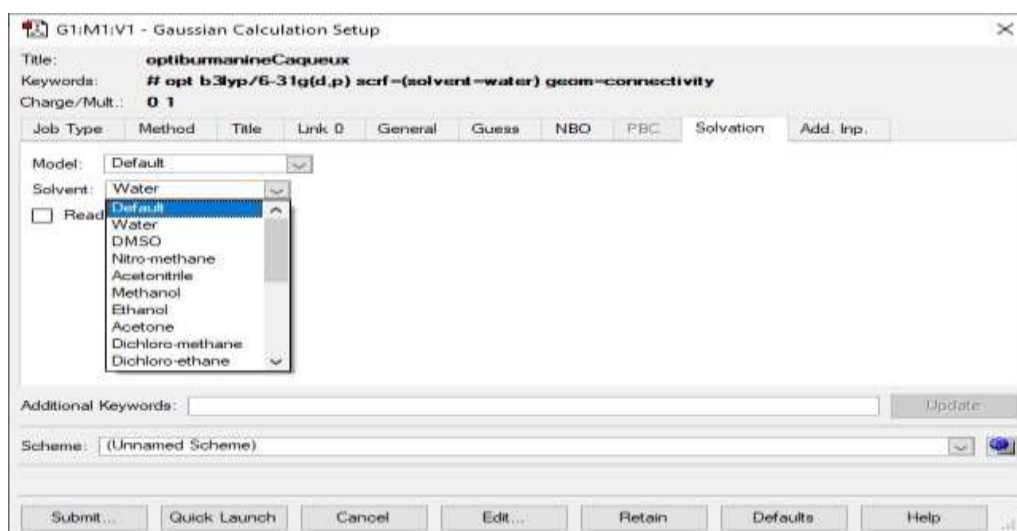


Figure 13 : Interface de GaussView lorsqu'on clique sur « Solvation » (CAMDEU., 2024)

-« Normal termination of Gaussian » et « Gaussian job has completed » marque la fin du calcul

Gaussian 09 Revision-B.01-SMP

File Process Utilities View Help

Batch Data: Processing:

Active Job: C:\USERS\HP\DESKTOP\LIVANA Output File: TIBURMANINEAAAAQUEUX.L

Run Progress: C:\G09W\1502.exe is processing...

Input orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.094732	-1.277603	4.127119
2	6	0	-2.940980	-2.530223	4.672201
3	6	0	-1.923174	-3.376717	4.189329
4	6	0	-1.079778	-2.967713	3.162164
5	6	0	-1.243407	-1.690316	2.546998
6	6	0	-2.264485	-0.825826	3.067920
7	1	0	-3.079827	-0.621520	4.483734
8	1	0	-3.585377	-2.885496	5.470442
9	8	0	-1.779771	-4.615569	4.737983
10	1	0	-1.093634	-5.062837	4.204588
11	8	0	-0.143745	-3.912967	2.774014
12	6	0	1.179270	-3.707215	3.306136
13	1	0	1.762448	-4.581577	3.009937
14	1	0	1.627254	-2.805674	2.882116
15	1	0	1.150791	-3.636474	4.399800

Iteratively Solving the Self-Consistent Field Equations

Figure14 : Interface de GaussView lors du traitement d'un calcul (CAMDEU. ,2024)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allal H., Nemdili H., Zerizer M., Zouchoune B., **2024**. Molecular structures, chemical descriptors, and pancreatic lipase (1LPB) inhibition by natural products: a DFT investigation and molecular docking prediction. *Structural Chemistry*, Vol.35:223–239.
- Abdissa N., Induli M., Akala HM., Heydenreich M., Midiwo J., Ndakala A., Yenesew A., **2013**. Knipholone Cyclooxanthrone and an anthraquinone dimer with antiplasmodial activities from the roots of *Kniphofia foliosa* . *Phytochemistry letters* , Vol.6:241-245.
- Abegaz B., Bezabih M., Msuta T., Brun R., Menche D., Muhlbacher J., Bringmann G., **2002**. Gaboroquinones A and B and 4'-o-demethylknipholone -4'-o- β -D-glucopyranoside , Phenylanthraquinone from the roots of *Bulbine frutescens* . *Journal of Natural Products* , Vol, 65:117-1121.
- Bashige-Chiribagula V., Bakari-Amuri S., Mbuyi-Kalonji S., Kahumba-Byanga J ., Duez P., Lumbu –Simbi J.B., **2017**. Study of the Ethnobotanical , Phytochemical , and Antiplasmodial Activity of Thirteen Medicinal Plants Used against Malaria in Kenya commune (Lumbumbashi, RDC). *Lavoisier*, vol.1:2-8.
- Becke A., **1993**. Density –functional thermochemistry: The role of exact exchange. *Journal of Physical Chemistry*. Vol.98:5648-5652.
- Beran G.J.O., Heit Y.N., Hartman J.D., **2017**. Chapter 10 - Noncovalent interactions in molecular crystals. In: de la Roza AO and DiLabio GA (eds) Non-covalent interactions in quantum chemistry and physics. Elsevier, *Physical Review Letters*: 303.
- Bringmann G., Joann M.C., Katja M., John M., Wanjohi, Matthias H., Reto B., Werner E., Martin G., Jacob O., Abiy Y., **2008**. Joziknipholones A et B : The first dimeric phenylanthraquinones , from the roots of *Bulbine frutescens*. *Chemical Europe Journal*, Vol.14 :1420-1429.
- Bringmann G., Mutanyatta-Comar J., Knauer M., Abegaz B., **2008**. Knipholone and related 4-phenylanthraquinones structurally , pharmacologically , and biosynthetically remarkable natural products. *Natural Product Reports*, Vol.25:696-718.
- Che P., Ismail N., **2018**. Antiplasmodial Anthraquinones from medicinal Plants : The chemistry and possible mode of actions. *Natural Product Communications*, Vol.13(12) : 1592.

- Chermette H., **1999**. Chemical reactivity indexes in density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, Vol.20:129-154.
- De profit F., Geerlings P., **2001**. Conceptual and computational DFT in the study of aromaticity. *Chemical Review* , Vol.101:1451-1464.
- Domingo, Luis R., Perez P., **2013**. Global and local reactivity indices for electrophilic /nucleophilic free radicals. *Organic & Biomolecular Chemistry* , Vol.11:4350-4358.
- Fouillaud M., Venkatachalam M., Girard-Valenciennes E., Caro Y., Dufossé L., **2016**. Anthraquinones and derivatives from marine derived fungi : Structural diversity and selected biological activities. *Marine Drugs*, Vol.14:64.
- Fukui K., **1970**. Recognition of stereochemical paths by orbital interaction. *Journal of Physical Chemistry*, Vol. 74:4161-4163.
- Gaspar Diaz-Munoz, Izabel I., Miranda, Suélen K., Sartori, Daniele C., de Rezende et Marisa D., **2018**. Anthraquinones. *Studies in Natural Product Chemistry*, vol.58:11.
- Giovanni S., Baviera et Paulo D., **2021**. Recent advances in the syntheses of anthracene derivatives. *Beilstein Journal Organic chemistry* , Vol 17:2028-2050.
- Glunz.P., **2018**. Recent encounters with atropisomerism in drug discovery Bioorganic. *Medicinal Chemistry Letters*, Vol.28:53–60.
- Glossman-Mitnik D., **2013**. A comparison of the chemical reactivity of naringenin calculated with the M06 family of density functionals .*Chemical Central Journal* , Vol.7 pp.155.
- Huang Q., Lu G., Shen H-M, Chung M., Ong C., **2007**. Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Medical Review Research*, Vol.27:609-630.
- Joost V., Matthias K., Fawzi M., Michele P., Thomas C., Jurg H., **2005**. Fast and accurate density functional calculations using a mixed Gaussian and plane waves approach. *Computer Physics Communications*, Vol.167:103-128.
- Joshua W., Bénédicte A., Joseph C., Gabriel P., **2020**. The effect of antimalarial campaigns on child mortality and fertility in Sub-Saharan Africa. *Institute of Labor Economics*, No.13777.

- Kizior B., Panek JJ., Szyja BM., Jezierska A., **2021**. Structure–property relationship in selected naphtho– and anthra–quinone derivatives on the basis of Density Functional Theory and Car–Parrinello Molecular Dynamics. *Symmetry*, Vol.13:564.
- Koyama., **2002**. Pharmaceutical properties of anthraquinones. *Cancer Letters*, vol.182:135-140.
- Kshirsagar A., Panchal P., Harle U., Nanda R., Shaikkh H., **2014**. Anti-inflammatory and antiarthritic activity of anthraquinone derivatives in rodents. *International Journal of Inflammation*, Vol.10:596-690.
- LaPlante S., Lee D., Fandrick K., **2011**. Assessing atropisomer axial chirality in drug discovery and development. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.54:7005–7022.
- Lodola A., Bertolini S., Biagetti M., **2017**. Atropisomerism and conformational equilibria: Impact on PI3Kd inhibition of 2-((6-amino-9H-purin-9-yl) methyl)–5-methyl-3-(o-tolyl) quinazolin-4(3H)-one (IC87114) and its conformationally restricted analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.60:4304–4315.
- Lodovico L., Michelle M., Andrea M., **2008**. Stereodynamics and conformational chirality of the Atropoisomers of Ditolyl Anthrones and Anthraquinones . *Journal of Organic Chemistry*, Vol.73: 5354-5359.
- Martha I., Meron G., Negera A., Hosea A., Akala., Ingrid W., Robert B., Matthias H., Sylvia M., Ermias D., Abiy Y., **2013**. Antiplasmodial Quinones from the Rhizomes of *Kniphofia foliosa* . *Natural product communications*, Vol.8:1261-1264
- Maurizio C., Giovanni S., Nadia R., Vincenzo B., **2002**. New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *Journal of Chemical Physics*, Vol.117:43-54.
- Muya J., Mwanangombo D., Tsalu P., Mpiana P., Tshibangu D., Chung H., **2019**. Conceptual DFT study of the chemical reactivity of four natural products with anti-sickling activity. *SN Applied Sciences*, Vol.8:1457.
- Nasir T., Fanie R. Van H., **2019**. Antiplasmodial Natural Products: an update. *Malaria Journal*, Vol.143:41-62

- Parr R.G et Pearson R.G., **1983**. Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, Vol.105:7512-7516.
- Pather N., Kramer B., **2012**. *Bulbine natalensis* and *Bulbine frutescens* promote cutaneous wound healing. *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.144 :523-532.
- Pearson R.G., **1963**. Hard and soft acids and bases. *Journal of American Chemical Society*, Vol. 85: 3533.
- Perdew J., Burke K., Ernzerhof M., **1996**. Generalized Gradient Approximation made simple. *Physical Review Letters* , Vol.77:3865-3868.
- Perez P., Domingo L., Aizman A., Contreras R., **2007**. The electrophelicity index in organic chemistry, In: Theoretical Aspects of Chemical Reactivity. Elsevier Science: Oxford, *Journal of chemical physics*, Vol.19:139.
- Preet G., Gomez-Banderas J., Ebel R., Jaspars M., **2022**. A structure –activity relationship analysis of anthraquinones with antifouling activity against marine biofilm-forming bacteria. *Frontiers in Natural Products*, Vol.1:882-990.
- Reham R., Doaa H., Ibrahim I., Al-Hawary, Ayman A., Alaa A., Norah A., Zizy L.E., **2024**. Evaluation of nanocellulose –based anthraquinone from marine fungi *Penicillium flavidorsum* as an alternative therapy for skin wound healing : histopathological and immunohistochemical evidences from a rat model. *Journal of Basic and Applied sciences*, vol.13:63.
- Rivail J., **1999**. Elements de chimie quantique à l’usage des chimistes. 2ième Edition CNRS Edition, *Physical Review* , Vol.46 :618-622.
- Rubarani P., sampath K., **2013**. Natural Bond Orbital (NBO) Population Analysis of 1-Azanapthalene -8-ol. *Acta Physica Polonica*, Vol.58:1898–1915.
- Sebak M., Molham F., Greco C., Tammam M., Sobeh M., El-Demerdash A., **2022**. Chemical diversity, medicinal potentialities, biosynthesis and pharmacokinetics of anthraquinones and their congeners derived from marine fungi. *A comprehensive update*, Vol.12:24887-24921.
- Stephens, P.J., Devlin F., Chabalowski.,**1994**. Ab initio calculation of vibrationnal absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The journal of physical chemistry*, vol 98:11623–1162.

- Stewart.,**2007**. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modication of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling* , Vol.13:1173.
- Susana C., Nunez M ., Alicia M., Agnese C., José L.C. **2006**. Anthraquinone Derivatives from *Heterophyllaea pustulata* .*Journal of Natural Products* , Vol.69:802-803.
- Szymańska M, Majerz I., **2023**. Prototropy: Intramolecular interactions, electron delocalization, and physicochemical properties of 1,8–dihydroxy–9–anthrone—DFT–D3 study of substituent effects. *Molecules. Journal of Physical Chemistry*, Vol.28:344.
- Tomasi, J., Mennucci, B., Cancès, E., **1999**. The IEF version of the PCM solvation method: an overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, Vol 464: 211–226
- Vicenzo B., Maurizio C., **1998**. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *Journal of physical Chemistry*, Vol.117:1995-2001.
- Wermuth C.G., **2003**. Optical isomerism in drugs in the practice of medicinal Chemistry. *Elsevier*, Vol. 17 : 275–288.
- Wuthi-Udomlert M., Kupittayanant P., Gritsanapan W., **2018**. In vitro evaluation of antifungal activity of anthraquinone derivatives of *Senna alata*. *Journal of Health Research*, Vol.24 :117-122.
- Yang W., Parr R.G, Pucci R., **1984**. Electron density Kohn-Sham potential. *Journal of Chemical .Physics* , Vol.81:2862-2868.
- Yubo F., Yi Q., **2007**. A DFT study on the mechanism of Phosphodiester cleavage mediated by monozinc complexes. *Journal of the American Chemical Society*, Edition 4, Vol.129:905-913.