



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

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie physique

Par :

BENBOUHAFS YOUNES

Sur le thème

Etude QSAR de l'activité antioxydante des dérivés du benzofurane

Soutenu publiquement le 13 juin 2024 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr CHARIF Imad Eddine	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur
Mme BELLIFA Khadidja	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Encadrant

Année Universitaire : 2023 ~ 2024

Remerciements

Je voudrais commencer par remercier Allah de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience nécessaires pour terminer ma formation de master et pouvoir rédiger ce mémoire. L'étude de ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation moléculaire LATA2M » à l'Université A. Belkaid de Tlemcen

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers Madame **BELLIFA Khadidja**, Maître de conférences A à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, pour son encadrement rigoureux et sa direction avisée. Ses précieux conseils, sa disponibilité, sa compréhension, sa patience et sa gentillesse inestimable ont grandement contribué à la réalisation de ce travail. Je lui suis infiniment reconnaissant pour ses encouragements continus et la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de cette expérience enrichissante. Ses qualités professionnelles et humaines exceptionnelles méritent d'être saluées et appréciées.

J'exprime ma sincère gratitude aux membres distingués du jury qui ont bien voulu honorer ce travail de leur précieuse présence et en assurer l'évaluation. Je remercie tout particulièrement Monsieur **MEKELLECHE Sidi Mohamed**, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, qui m'a fait l'insigne honneur de présider ce jury de mémoire. Mes remerciements s'adressent également à Monsieur **CHARIF Imad Eddine**, Maître de Conférences A à l'Université de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner minutieusement ce travail en qualité de membre du jury.

Grand et respectueux remerciement à Madame **BENCHOUK Wafaa**, Professeur à l'Université A. Belkaid de Tlemcen, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances, pour ses encouragements durant ces deux ans de formation et pour sa gentillesse.

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur **SELLES Chaouki**. Vous m'avez appris que le succès a une valeur et un sens, et vous nous avez appris à quel point on peut être dévoué et sincère dans son travail. J'ai un grand respect pour vous.

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

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

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

✚ **A ma très chère maman**

Aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour et la profonde affection que je ressens pour toi. Durant toutes ces années d'études, tu as été un soutien indéfectible, me prodiguant encouragements et réconfort quand j'en avais besoin. Ton affection et ta tendresse m'ont comblé. Je prie pour que Dieu te garde en bonne santé et t'accorde bonheur et longévité, afin que je puisse à mon tour prendre soin de toi et te rendre tout cet amour.

✚ **A mon très cher papa**

Cher papa, ton soutien indéfectible, ta patience et ta compréhension ont été pour moi d'un apport capital. Tu m'as transmis le sens des responsabilités et la confiance en soi pour faire face aux difficultés. Ce que je suis aujourd'hui et ce que je deviendrai, je te le dois entièrement. Je ferai toujours mon possible pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. J'espère que ce travail sera le fruit de tous tes sacrifices et efforts pour moi. Que Dieu te préserve, te garde en bonne santé, t'apporte le bonheur et te protège de tout mal.

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

✚ **A mes rayons de soleil, Douaa, Bouchra et Dania Nidaa**

Présences aimantes et dévouées, vous m'avez apporté un soutien, des encouragements et une joie indéfectibles. Complices inséparables, vous avez partagé mes peines et bonheurs avec un amour inconditionnel. Grâce à vous, j'ai pu surmonter les défis.

Que ce travail témoigne de ma profonde gratitude pour votre présence et votre amour de sœurs exceptionnelles. Vous êtes les joyaux les plus précieux de ma vie. Je vous aime infiniment.

✚ À ma personne la plus chère, à mon soutien dans la vie, à ma seconde moitié, mon soutien inestimable.

« **BABA AHMED Mustapha Riyad** » pour son soutien, son amour et ses encouragements.

✚ A celle qui m'a toujours aidé, soutenue, encouragé, celle qui a toujours été présente pour moi « **BENMANSOUR Ahlam** »

Liste des abréviations

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

Sommaire

Liste des abréviations.....	XII
Introduction Générale	01
Références	05
Chapitre I : Généralités	
Introduction.....	06
I. Les radicaux libres.....	06
I.1. Définition	07
I.2. Les types des radicaux libres.....	07
I.3. Les principales espèces réactives de l’oxygène	08
I.4. Les sources espèces réactives de l’oxygène	08
II. Les antioxydants.....	09
II.1. Définition.....	09
II.2. Les antioxydants enzymatiques	0
II.3. Les antioxydants non-enzymatiques.....	1
II.4. Les tests de quantifications de l’activité antioxydante.....	14
III. Composés hétérocycliques et benzofurane.....	17
Importance des hétérocyles et du benzofurane	17
III.1. Description.....	19
III.2. Les propriétés physico-chimiques.....	19
III.3. La synthèse des benzofuranes	20
III.4. Méthodes de synthèse	21
III.6. Modélisation QSAR/QSPR.....	19
Références du chapitre I.....	21
Chapitre II : Synthèse bibliographique	
Synthèse bibliographique	23
Références du chapitre II.....	38
Chapitre III : Résultats et discussion	
Introduction.....	43
Méthodologie des calculs.....	44
Etude théorique et thermochimique	45
Les mécanismes d’action antioxydante	45

Sommaire

III.2. Résultats et discussion	48
III.2.1. <i>Evaluation de l'activité antioxydante des composés en phase gazeuse</i>	50
III.2.2. La distribution de spin	48
III.2.3. <i>Etude QSAR en utilisant les descripteurs calculés en phase gazeuse</i>	55
V. Propriétés Drug-likness	59
Références du chapitre III.....	62
Conclusion Générale.....	63

Introduction générale

Introduction générale

Les radicaux libres, indispensables aux processus cellulaires, peuvent déclencher un stress oxydatif lorsque leur niveau excède la capacité antioxydante de l'organisme, causant ainsi des dommages aux cellules. Ce déséquilibre est lié à diverses pathologies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson... Le système antioxydant de l'organisme, composé de composants enzymatiques et non enzymatiques, cherche à neutraliser les radicaux libres mais peut être insuffisant, nécessitant ainsi un apport externe en antioxydants provenant notamment des fruits et légumes riches en polyphénols, flavonoïdes... et vitamines

Le stress oxydatif survient lorsque l'organisme est incapable de neutraliser efficacement les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en raison d'un déséquilibre entre celles-ci et les antioxydants. Cela se produit lorsque les radicaux libres s'accumulent en excès sans être éliminés progressivement [2].

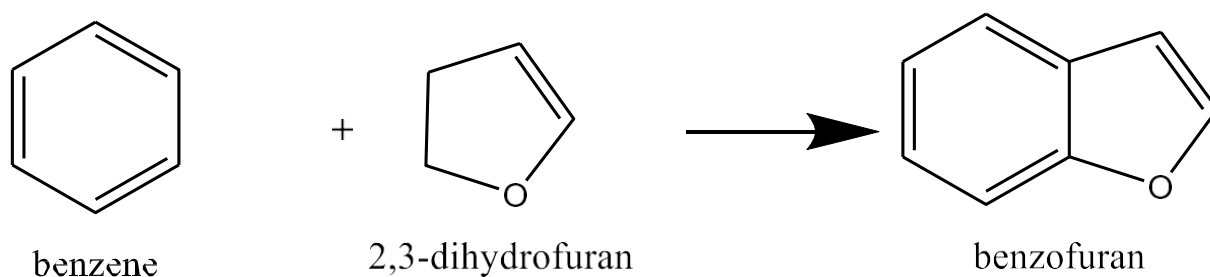
Les radicaux libres sont des espèces chimiques caractérisées par la présence d'électrons non appariés dans leur structure moléculaire ou atomique. Cette configuration électronique particulière confère à ces entités une réactivité chimique accrue en raison de leur forte instabilité et de leur tendance à capter des électrons pour se stabiliser [1, 3].

Les antioxydants sont des substances qui neutralisent les radicaux libres et protègent ainsi l'organisme contre le stress oxydatif [4]. L'efficacité du système antioxydant dépend d'un apport alimentaire adéquat en antioxydants non enzymatiques et d'une production optimale d'enzymes antioxydantes par l'organisme, qui peut être influencée par des facteurs tels que l'environnement, la nutrition et le vieillissement [5]. Les antioxydants peuvent être très utiles pour améliorer la qualité de vie, par exemple en prévenant ou en retardant l'apparition de maladies dégénératives [5]. Ils sont capables de stabiliser ou de désactiver les radicaux libres avant qu'ils n'attaquent les cellules. De plus, ils sont essentiels au maintien d'une santé et d'un bien-être cellulaires et systémiques optimaux

De nombreux composés naturels possédant des propriétés antioxydantes sont capables de réduire les effets néfastes causés par les espèces réactives dans les systèmes biologiques. Ils parviennent à capturer et inactiver ces substances réactives et potentiellement nocives grâce à des caractéristiques chimiques favorables. Dans ce contexte, les hétérocycles de l'oxygène présentent diverses activités biologiques et pharmacologiques, dues en partie à leurs similitudes avec de nombreuses molécules naturelles et synthétiques ayant des propriétés biologiques connues. Parmi ces composés, le furane [6] et les dérivés du benzofurane

Introduction générale

présentent une activité antioxydante efficace. Ces dérivés présentent également de grandes possibilités d'utilisation comme agents pharmacologiques. En effet, ces systèmes cycliques sont devenus de puissants échafaudages pour de nombreuses évaluations biologiques et jouent un rôle important dans la conception et la découverte de nouvelles molécules physiologiques/pharmacologiquement actives. Ils peuvent s'arranger pour produire des médicaments puissants et sélectifs.



Les dérivés du benzofurane résultent de la substitution d'atomes ou de groupes fonctionnels sur ce noyau benzofuranique. Ces substitutions peuvent se produire sur différentes positions du noyau, ce qui confère une grande diversité structurale à cette classe de composés [7].

Les dérivés du benzofurane sont présents naturellement dans de nombreuses plantes et ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs propriétés biologiques prometteuses, notamment leurs activités antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires et antimicrobiennes [6].

Les dérivés du benzofurane sont d'une grande importance en raison de leur activité antioxydante potentielle. Leur relation avec l'activité antioxydante est étroitement liée à leur structure moléculaire. La présence du noyau benzofurane, qui comporte un cycle benzénique et un cycle furane fusionnés, confère aux dérivés de cette classe des propriétés électroniques et de stabilisation des radicaux particulières [8]. Cette structure moléculaire permet aux dérivés du benzofurane de piéger et neutraliser efficacement les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), contribuant ainsi à l'activité antioxydante [6].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'activité antioxydante des dérivés du benzofurane:

Introduction générale

1. Transfert d'atome d'hydrogène (HAT): Les dérivés du benzofurane peuvent transférer un atome d'hydrogène aux radicaux libres, interrompant ainsi la propagation des réactions en chaîne radicalaires.
2. Transfert d'électron (ET): Le noyau benzofurane peut faciliter le transfert d'électrons aux radicaux libres, les stabilisant et les neutralisant.
3. Chélation des métaux: Certains dérivés du benzofurane possèdent des groupes fonctionnels capables de chélater les ions métalliques, empêchant ainsi la génération de radicaux libres par des réactions impliquant ces ions.
4. Inhibition d'enzymes pro-oxydantes: Certains dérivés du benzofurane peuvent inhiber des enzymes impliquées dans la production de radicaux libres, comme les lipoxygénases et les cyclooxygénases [9].

De plus, les diverses substitutions possibles sur le noyau benzofurane permettent de moduler l'activité antioxydante des dérivés, offrant ainsi un vaste potentiel pour le développement d'antioxydants naturels ou synthétiques basés sur cette structure.

La modélisation QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) est devenue un outil précieux pour établir des relations quantitatives entre l'activité biologique mesurée expérimentalement et les descripteurs moléculaires théoriques ou empiriques. Cette approche permet de combler les lacunes des études *in vivo* et *in vitro*, tout en réduisant le recours aux tests biologiques coûteux et chronophages [10].

Dans le cas spécifique de l'activité antioxydante, de nombreux chercheurs ont tenté de construire des modèles QSAR afin de corréler cette propriété pour les composés benzofuranes avec diverses propriétés physico-chimiques calculées. Cependant, certaines limitations ont été rencontrées dans ces travaux antérieurs [10-14].

Premièrement, le choix des méthodes théoriques utilisées pour calculer les propriétés moléculaires a souvent été arbitraire, ce qui peut remettre en cause la fiabilité des résultats obtenus. Deuxièmement, le choix de descripteurs qui expliquent l'activité en reflétant son mécanisme. [10, 11].

Pour surmonter ces limitations, il est essentiel d'adopter une approche systématique et rigoureuse dans le développement des modèles QSAR pour l'activité antioxydante des benzofuranes. Cela implique une sélection judicieuse des descripteurs moléculaires pertinents,

Introduction générale

L'utilisation de méthodes théoriques appropriées et validées, pour assurer la fiabilité et la robustesse des modèles obtenus [11].

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail est d'élaborer des modèles QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) robustes et fiables pour expliquer et prédire l'activité antioxydante d'un ensemble de 15 composés dérivés du benzofurane [12]. Cette étude QSAR sera menée en respectant rigoureusement toutes les étapes requises et en utilisant des descripteurs moléculaires ciblés et pertinents pour cette activité biologique. De plus, l'étude visera à évaluer l'activité de piégeage des radicaux libres de ces dérivés par trois mécanismes distincts : le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), le transfert d'électron suivi du transfert de proton (SPLET) et le transfert d'électron couplé au transfert de proton (SET-PT) [11].

Enfin, les règles de drug-likeness seront déterminées pour ces nouveaux analogues dérivés du benzofurane, afin d'évaluer leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques antioxydants. Le manuscrit de ce mémoire divise en trois chapitres :

- ❖ Dans le premier chapitre nous présentons des généralités sur les radicaux libres, les antioxydants et leurs différents types, les dérivés du benzofurane et leur activité antioxydante ainsi que les méthodes QSAR.
- ❖ Dans le deuxième chapitre nous présentons un abrégé synthèse bibliographique des études théoriques publiées durant les sept dernières années sur l'activité antioxydante de dérivés du benzofurane.
- ❖ Dans le troisième chapitre, nous présentons les différentes méthodes et outils de calcul utilisés dans cette étude, suivis des résultats obtenus et de leur discussion, pour finir par une conclusion générale.

Introduction générale

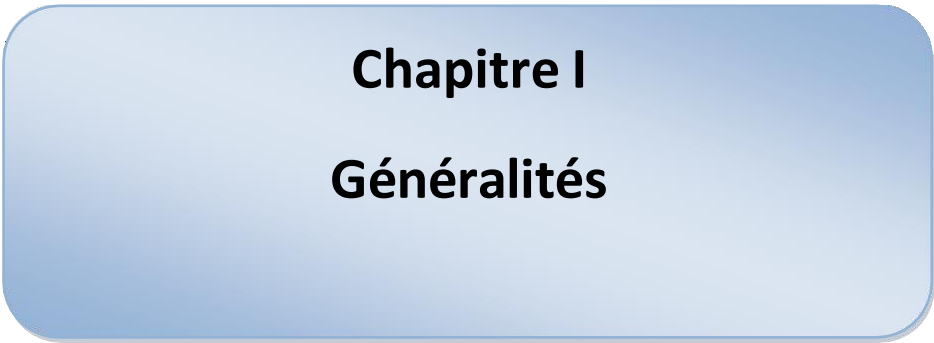
Références bibliographiques

- [1]. P., M., Chaudhary., Pracheta, Janmeda., Anca, Oana, Docea., Balakyz, Yeskaliyeva., Ahmad, Faizal, Abdull, Razis., B.N, Modu., Daniela, Calina., Javad, Sharifi-Rad. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in Chemistry, J. Phys. Org. Chem.*, vol. 34, n° 1 doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
- [2]. Coulibaly, O. S., Koné, M., & Ouattara, A. (2023). Effets des extraits aqueux et éthanolique des graines fermentées de *Parkia biglobosa* (Mimosaceae) sur quelques marqueurs du stress oxydatif chez les rats rendus hypertendus. *International Journal of Biological and Chemical Sciences. Sports Med.*, vol. 36, n°4, p. 34-35
- [3]. AliPambuk, Chateen I. « Free Radicals: The Types Generated in Biological System ». *MOJ Cell Science & Report 5* vol.18, n° 3 (8novembre 2018).
- [4]. Radicales libres y sistema antioxidante. *Horizonte Médico*. vol.25, n°3, p. 28-29, 2023.
- [5]. D., Mylostyva., O.M., Puzniak., V.I., Stakhiv., V., V., Borshchenko., S., V., Tsisinska. (2023). Antioxidant system of the body of young Ukrainian beef cattle under the action of microelements. *Regulatory mechanisms in biosystems* , vol. 35, n°5, p. 211-216
doi: 10.15421/022316.
- [6]. Abeer, J., Ayoub., Ghewa, A., El-Achkar., Sandra, E., Ghayad., Layal, Hariss., Zahraa, Mallah., Bassam, Badran., Ali, Hachem., Eva, Hamade., Aida, Habib. (2023). Fluorinated Benzofuran and Dihydrobenzofuran as Anti-Inflammatory and Potential Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 20, n°3, p. 15-19 , doi: 10.3390/ijms241210399.
- [7]. (2023). Facile Access to Benzofuran Derivatives through Radical Reactions with Heteroatom- centered Super-electron-donors. (Vol. 9781461480051, pp. 117–138).Springer New York.doi: 10.21203/rs.3.rs-2405179/v1.
- [8]. Rima, Mahapatra., Kuntal, Hazra. (2023). A Review on Benzothiazole Derivatives and Their Biological Significances. *Asian journal of research in medical and pharmaceutical sciences IntegrativeCancer Therapies* 4, n°1 (mars 2023): 32-44 , doi: 10.9734/ajrimps/2023/v12i1206.
- [9]. Maciej, Spiegel., Zbigniew, Sroka. (2022). Natural dihydroisobenzofuran derivatives as a template for promising radical scavengers: the theoretical insights into structure–activity relationships, thermochemistry and kinetics. *Theoretical Chemistry Accounts*, doi:

Introduction générale

10.1007/s00214-022-02922-5.

- [10]. Hiteshi, Tandon, Tanmoy, Chakraborty, Vandana, Suhag . Skin Research , n°3.p 376-80 (2019).
- [11]. Abchir, O., Daoui, O., Belaidi, S., Ouassaf, M., Qais, F. A., Elkhatabi, S., Belaouad, S., & Chtita, S. (2022). Design of novel benzimidazole derivatives as potential α -amylase inhibitors using QSAR, pharmacokinetics, molecular docking, and molecular dynamics simulation studies. *Journal of Molecular Modeling*, 28, 1-17.
- [12]. Boudergua, S., Alloui, M., Belaidi, S., Mogren, M. M., Ibrahim, U., & Hochlaf, M. (2019). QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives. *Journal of Molecular Structure*.
- [13]. Yuhang, Miao., Hu, Yuheng., Jie, Yang., Liu, Teng., Jie, Sun., Xiao-Jing, Wang. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Advances*, doi: 10.1039/C9RA04917G.
- [14]. Yaxuan Shang, Huakang Zhou, Xiangzhou Li, Jun Zhou and Kai Chen. (2019). Theoretical studies on the antioxidant activity of viniferifuran. *New Journal of Chemistry*, doi: 10.1039/C9NJ02735A.



Chapitre I
Généralités

Introduction :

À notre époque, la biologie des radicaux libres suscite un intérêt croissant, non seulement en raison de leur rôle dans des phénomènes aigus comme les traumatismes, mais aussi en raison de leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques liées aux vieillissements tels que le cancer et les maladies cardiovasculaires [1].

Les radicaux libres, également connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), sont des molécules d'oxygène hautement réactives produites comme sous-produits des réactions biochimiques dans le corps. Des facteurs externes tels que l'exposition excessive au soleil, le tabagisme et les choix alimentaires inappropriés peuvent augmenter la production de radicaux libres.

Ces radicaux libres peuvent être neutralisés par des antioxydants, qui jouent un rôle crucial dans la protection contre les dommages oxydatifs. Le stress oxydatif, qui survient lorsque la production de radicaux libres dépasse la capacité de l'organisme à les neutraliser, représente un facteur crucial à considérer. Il est essentiel de maintenir un équilibre entre la production de radicaux libres et les systèmes antioxydants pour prévenir le stress oxydatif.

En somme, la connaissance des radicaux libres et du stress oxydatif revêt une importance capitale pour appréhender les mécanismes biologiques et pathologiques. Elle met en évidence le rôle essentiel des antioxydants dans la préservation de la santé cellulaire et la lutte contre le vieillissement prématuré [2].

I.1- Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des molécules qui possèdent un électron non apparié dans leur structure atomique ce qui leur donne une configuration très instable, les rendant très instables et réactifs. Ils ont la capacité de céder ou de recevoir un électron, agissant ainsi à la fois comme oxydants et réducteurs [3].

De par leur nature, les radicaux libres sont des entités hautement réactives qui cherchent à atteindre la stabilité en s'associant avec des molécules capables de leur fournir des électrons. Ces molécules donneuses d'électrons peuvent être diverses, telles que l'ADN, les acides aminés constitutifs des protéines cellulaires, ou encore les acides gras polyinsaturés qui composent les membranes cellulaires [4].

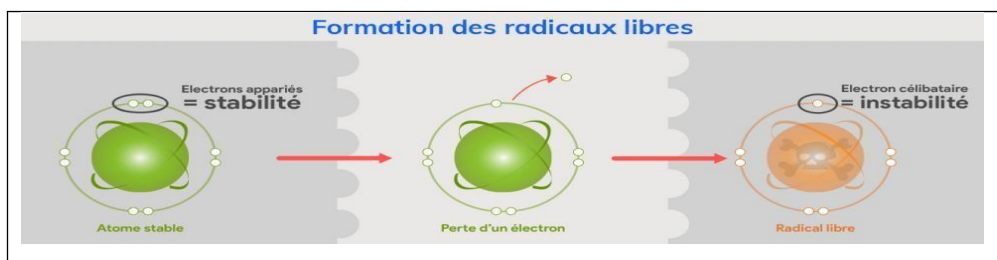


Figure 1: La formation d'un radical libre est provoquée par la perte d'un électron

I.2. Nature des radicaux libres

L'oxygène joue un rôle crucial dans notre existence, en particulier dans le fonctionnement de notre corps. Son absence peut perturber le bon équilibre de certains organes internes tels que le foie et le cerveau. De plus, l'oxygène est essentiel pour le transfert d'électrons qui permet aux cellules aérobies de produire des espèces réactives d'oxygène [5].

I.3. Types des radicaux libres

1- Radicaux d'oxygène (ROS)

- **Radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$:**

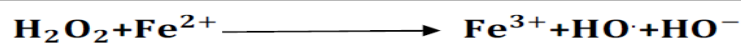
L'anion superoxyde est un radical singulier portant une charge négative due à la réduction de l'oxygène moléculaire, qui gagne un électron lors d'une réaction nécessitant de l'énergie [6].



Cette réaction se produit en présence de l'enzyme NADPH oxydase, qui catalyse la formation de superoxyde à partir d'oxygène et de NADPH [7].

- **Radical hydroxyle (OH^{\cdot}) :**

Le radical hydroxyle est très réactif et se forme lors de réactions de dissociation de peroxydes. Il joue un rôle crucial dans la chimie atmosphérique et peut causer des dommages cellulaires [8].



- **Radical hydroperoxyde (HOO•):** est une espèce réactive essentielle dans la peroxydation des lipides et l'activité antioxydant. Il possède des propriétés oxydantes et réductrices, lui permettant d'interagir avec les antioxydants pour accroître leur efficacité. La sulfurétine (SFR), un flavonoïde naturel, présente une forte capacité de piégeage des hydroperoxydes, en faisant un piègeur de radicaux prometteur dans les environnements physiologiques. La réaction entre un intermédiaire de Criegee et le radical hydroperoxyde est impliquée dans la formation de nouvelles particules dans la troposphère. Les radicaux hydroperoxydes sont utilisés pour quantifier ces radicaux dans l'atmosphère [8].

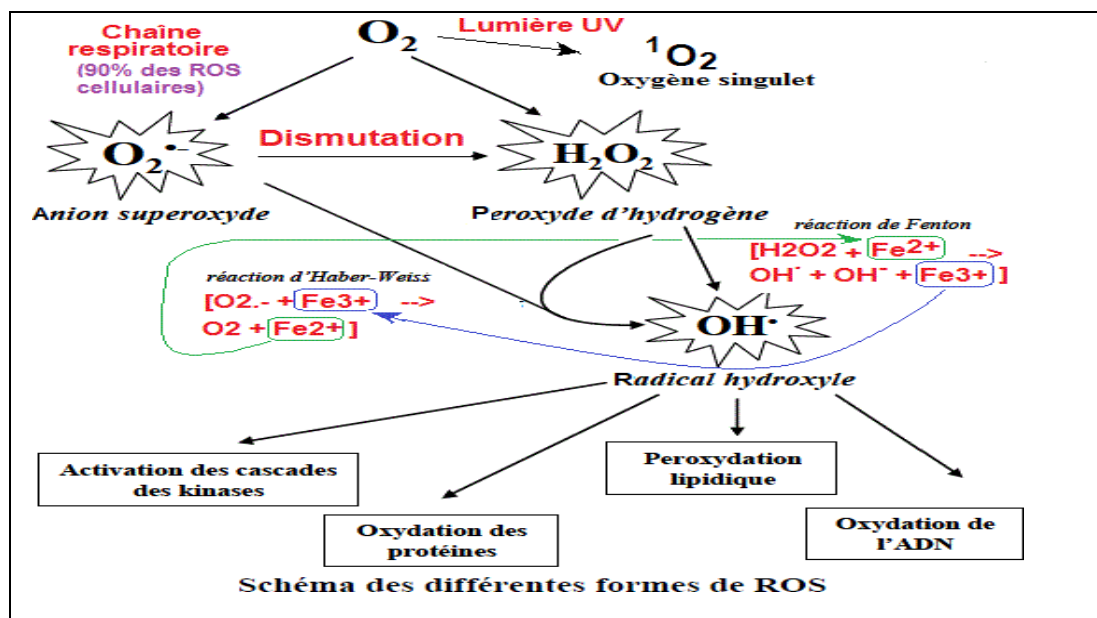


Figure 2: Différentes formes de ROS

- **Peroxyde d'hydrogène H₂O₂**

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), contrairement aux radicaux libres, ne possède pas d'électrons célibataires libres, ce qui le distingue en tant que non-radical libre. Il peut se former par la dismutation de deux ions superoxyde O²⁻ par l'action du superoxyde dismutase (SOD) [3].



La dismutation de l'ion superoxyde O_2^- est une réaction chimique au cours de laquelle cet anion se transforme en deux produits différents. Plus précisément, la dismutation de l'ion superoxyde O_2^- est catalysée par le superoxyde dismutase (SOD) et conduit à la formation d'eau oxygénée (H_2O_2) et d'oxygène (O_2). Ce processus est essentiel pour réguler les niveaux de radicaux libres dans les cellules et protéger contre les dommages oxydatifs [3].

L'oxygène singlet : est une forme d'oxygène non radical se trouvant dans un état excité. Il est associé à des processus d'oxydation, notamment dans l'oxydation du cholestérol [9].

Radicaux peroxyles $\text{ROO}\cdot$ et alkyles $\text{RO}\cdot$ alkoxy :

Les radicaux organiques ou secondaires sont neutralisés indirectement grâce à des interactions avec des radicaux primaires et des biomolécules telles que les protéines, les lipides et les glucides. Ces radicaux secondaires sont moins toxiques et moins réactifs que les radicaux primaires. Parmi eux, on peut citer les groupes peroxy ($\text{ROO}\cdot$) et alkoxy ($\text{RO}\cdot$) [10].

Il existe également d'autres espèces actives non radicalaires de l'oxygène (pas d'électron unique), telles que : l'acide hypochloreux (HOCl), l'ozone (O_3) [11, 12].

2. Espèces réactives de l'azote (RNOS) :

Les espèces réactives de l'azote (RNOS) sont des composés chimiques dérivés de l'azote qui peuvent être impliqués dans des processus oxydatifs et des réactions radicalaires. Ces espèces comprennent notamment le monoxyde d'azote (NO), qui joue un rôle important dans la signalisation cellulaire et la réponse immunitaire, ainsi que le peroxyde d'azote ($\text{OONO}\cdot$), connu pour ses impacts néfastes sur l'ADN, les protéines et les lipides. Les RNOS peuvent contribuer au stress oxydatif et aux dommages cellulaires s'ils sont produits en excès, ce qui peut avoir des implications sur la santé et le vieillissement des tissus [13].

ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE			
Espèces radicalaires		Espèces non radicalaires	
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$	Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical hydroxyle	HO^{\cdot}	Acide hypochloreux	$HOCl$

ESPÈCES RÉACTIVES DE L'AZOTE			
Espèces radicalaires		Espèces non radicalaires	
Monoxyde d'azote	$\cdot NO$	Peroxynitrite	$ONOO^-$

Figure 3: Les principales espèces réactives ROS/RNOS.

I.4. Productions des espèces réactives de l'oxygène ERO

Il y a deux principales sources de production des radicaux libres :

La première, appelée production endogène, se produit naturellement à l'intérieur de l'organisme lors de processus tels que la respiration cellulaire et la réponse immunitaire contre les agents pathogènes. Pendant la respiration cellulaire, des anions peroxydes sont générés par la réduction partielle de l'oxygène en eau dans les mitochondries [14].

La deuxième source, appelée production exogène, provient d'éléments externes tels qu'un mode de vie peu sain, la consommation d'alcool, le tabagisme actif ou passif, le stress émotionnel, la chaleur, les radiations, les rayons du soleil, les ultrasons, les champs électromagnétiques et divers polluants [14].

II. Les antioxydants

Les antioxydants, présents naturellement dans notre alimentation, sont des molécules essentielles qui protègent nos cellules en prévenant l'oxydation, un processus dommageable pour ces dernières. On les retrouve dans une variété d'aliments comme les fruits, les légumes, les poissons, les fruits de mer et les crustacés. Leur rôle crucial réside dans la neutralisation des radicaux libres, molécules instables produites par l'organisme en réaction à divers facteurs externes tels que les rayons UV, la pollution, le tabac, l'alcool et le stress [14].

Un apport suffisant en antioxydants est primordial pour combattre le stress oxydatif et prévenir divers problèmes de santé comme le vieillissement prématuré de la peau, les maladies dégénératives, les affections cardiovasculaires et certains types de cancer [14].

II.2 .Types d'antioxydants

Il'y a deux types d'antioxydants, ceux qui sont produits naturellement par l'organisme (endogènes) et ceux qui proviennent de l'extérieur, notamment de l'alimentation (exogènes) [15].

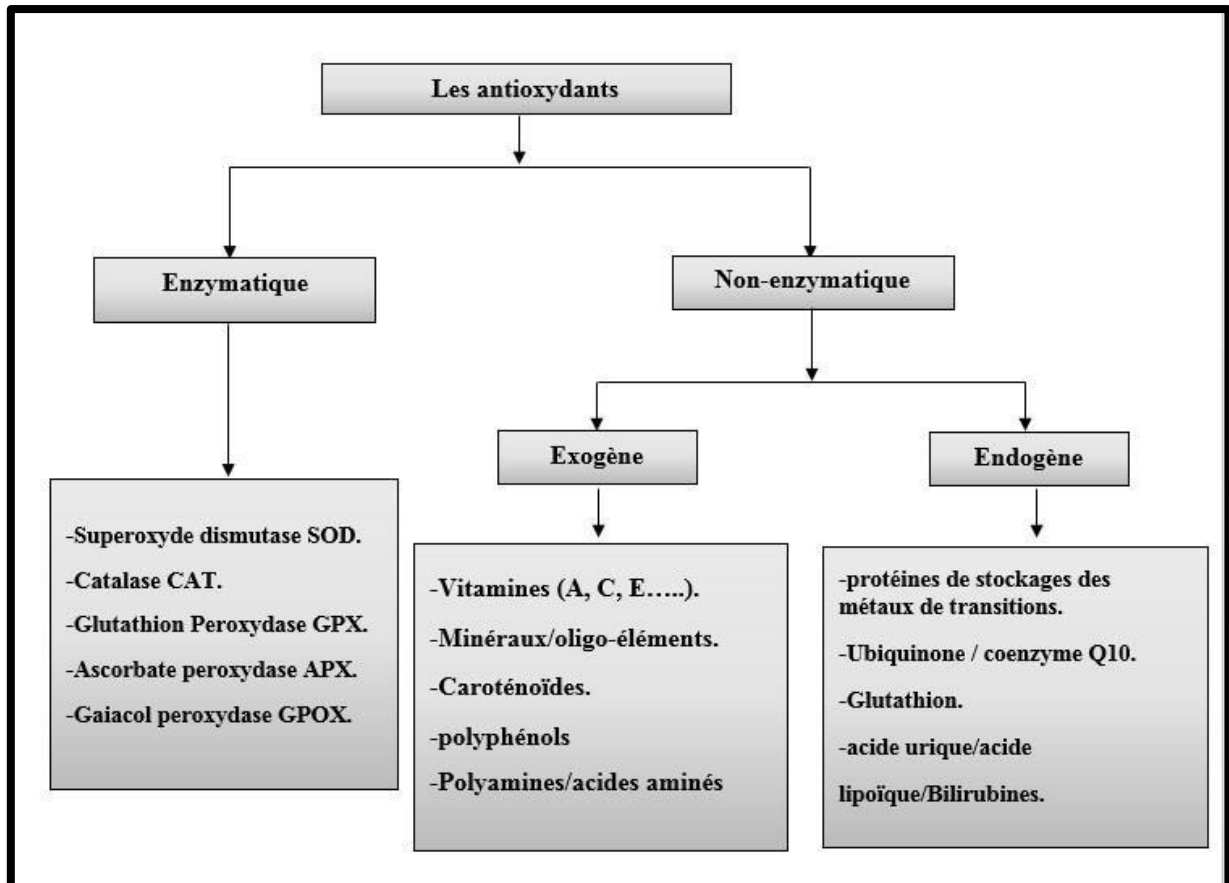


Figure 4: les différents systèmes antioxydants

II.3 Antioxydants endogènes

➤ Enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques sont des composés essentiels qui défendent notre organisme contre les effets nocifs des radicaux libres, en neutralisant ces derniers et en prévenant les dommages oxydatifs [15].

Voici une présentation des principaux antioxydants enzymatiques :

➤ Superoxydedismutase (SOD) :

La SOD est une enzyme qui convertit le superoxyde (un radical libre) en peroxyde d'hydrogène [16].

Elle est localisée dans les mitochondries et le cytoplasme des cellules.

La SOD joue un rôle crucial dans la protection contre les radicaux libres générés lors du métabolisme cellulaire [17].

➤ Catalase :

La catalase est une autre enzyme antioxydante qui décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène [18].

Elle est principalement présente dans les peroxysomes, des organites cellulaires spécialisés [18].

La catalase protège les cellules contre les dommages dus à l'accumulation de peroxyde d'hydrogène [18].

➤ Glutathion peroxydase :

Cette enzyme utilise le glutathion (un tri peptide) pour neutraliser les peroxydes organiques et inorganiques.

Elle se retrouve dans divers tissus, notamment le foie et les globules rouges.

Le glutathion peroxydase est essentiel pour maintenir l'équilibre redox dans l'organisme [19].

➤ Glutathion réductase :

La glutathion réductase régénère le glutathion oxydé en sa forme réduite active.

Elle participe au cycle du glutathion, crucial pour la protection cellulaire contre les radicaux libres [20].

En résumé, ces antioxydants enzymatiques collaborent pour prévenir les dommages oxydatifs et préserver la santé de nos cellules et tissus [20].

➤ **Les antioxydants non-enzymatiques**

Les antioxydants non-enzymatiques sont des substances agissent principalement en piégeant les radicaux libres, ils sont considérés comme la deuxième ligne de défense contre le stress oxydatif. Ils sont divisés en deux types, les antioxydants exogènes qui sont apportés par l'alimentation, telle que les vitamines, les caroténoïdes, les polyphénols...., et les antioxydants endogènes qui sont synthétisés par l'organisme parmi lesquelles on peut citer l'acide urique, le glutathion, l'ubiquinone... [21].

➤ Le glutathion

Un antioxydant vital pour l'organisme, est composé de cystéine, glycine et acide glutamique. Des aliments comme le brocoli, les épinards, les champignons, l'avocat et les agrumes aident à maintenir ses niveaux. Des compléments ou précurseurs comme la N-acétylcystéine peuvent soutenir sa production corporelle [22].

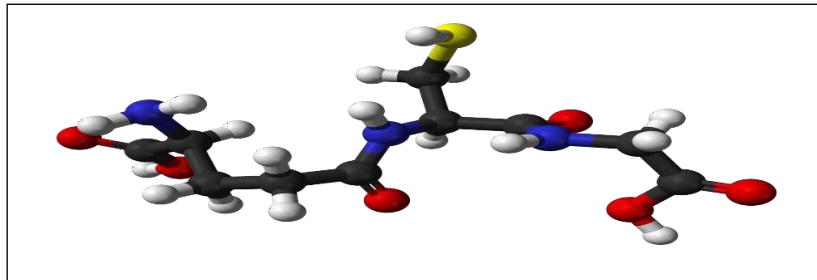


Figure 5: Structure du glutathion

➤ Les oligo-éléments

Les oligo-éléments ou les métaux de transitions telle que le Sélénium (qui participe à la constitution de l'enzyme GPX), le cuivre et le zinc (qui font partie du site actif de l'enzyme SOD) ne possèdent pas à proprement d'activité antioxydante, mais ils jouent un rôle capital dans les réactions enzymatiques qui empêchent la production des ROS [23, 24].

L'albumine

Une protéine essentielle produite par le foie et présente dans le sang, est vitale pour maintenir la pression sanguine et pour transporter des substances comme les hormones et les nutriments. Son dosage sanguin est crucial pour détecter des problèmes de santé liés au foie, aux reins, à l'inflammation, à la déshydratation [25].

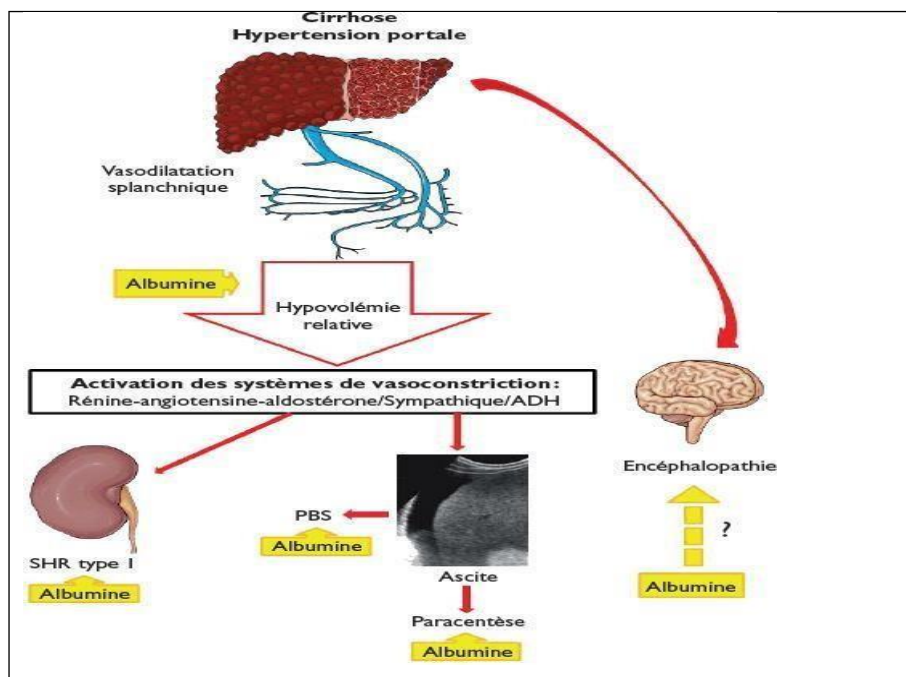


Figure 6: activation des systèmes

II.4. Les antioxydants exogènes

Les antioxydants exogènes sont des composés que nous obtenons de l'extérieur de notre corps, généralement par le biais de notre alimentation. Ils sont cruciaux pour protéger nos cellules des dommages provoqués par les radicaux libres [26].

Voici quelques exemples d'antioxydants exogènes :

➤ **Vitamine C (acide ascorbique) :**



La vitamine C, nommée acide ascorbique, est une vitamine essentielle soluble dans l'eau. En chimie, sa formule brute est $C_6H_8O_6$, avec une masse molaire de 176,1241 g/mol. Cet acide ascorbique est un diacide réducteur possédant un fort pouvoir antioxydant. Il agit comme cofacteur enzymatique et participe à des réactions métaboliques telles que l'hydroxylation, la synthèse de carnitine et de collagène. Son nom, "acide ascorbique",

provient du grec signifiant « anti-scorbus » en lien avec la prévention du scorbut, une maladie due à une carence en vitamine C [27].

➤ **Vitamine E (tocophérol) :**

La vitamine E est un antioxydant efficace soluble dans les lipides qui interrompt la chaîne de propagation radicalaire pendant la peroxydation des lipides dans plusieurs cellules et dans diverses particules lipidique, y compris les lipoprotéines de faible densité (LDL), il assure l'inhibition des radicaux peroxyde lipidiques ($LOO\cdot$) [28].

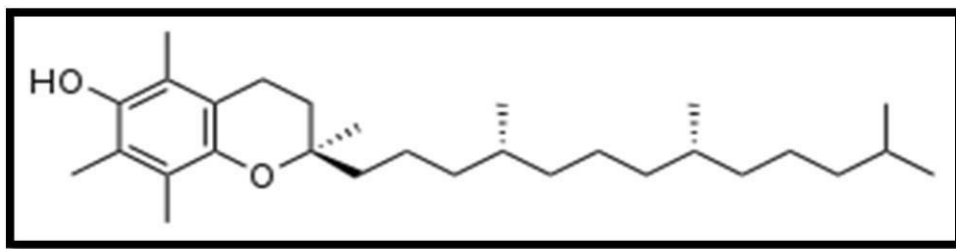


Figure 7: la structure de la vitamine E [28]

➤ **Bêta-carotène**

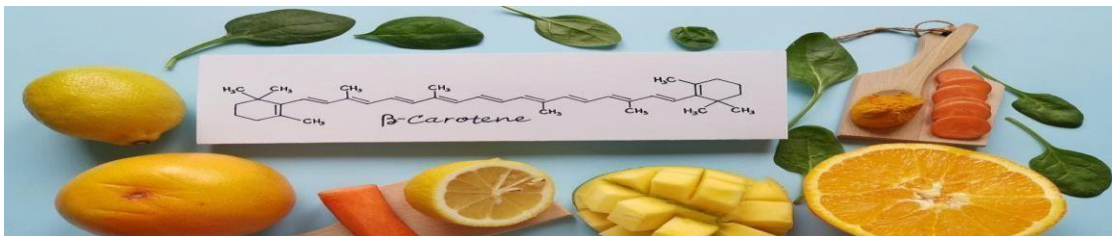


Figure 8: la structure de Bêta-carotène [29]

Les Caroténoïdes sont une famille de molécules lipidiques [29], se trouvent généralement dans les végétaux ou les légumes verts, ou les fruits, tel que la pastèque rouge, sa couleur est due à la matière de lycopène qui est un caroténoïde de la même famille de β - carotène.

➤ **Zinc**

Le zinc est un oligo-élément essentiel pour le corps humain, jouant un rôle crucial dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Trouvé dans les viandes, les fruits de mer, les légumineuses et les produits laitiers.

Il participe à la régulation des processus antioxydants. En incorporant ces aliments riches en antioxydants dans notre alimentation, nous pouvons aider à protéger nos cellules et à maintenir une bonne santé. N'oubliez pas que l'équilibre est essentiel, et une variété d'aliments colorés fournira une gamme d'antioxydants bénéfiques [30].

II.5. Les tests de quantification de l'activité antioxydante

Les tests de quantification de l'activité antioxydante sont essentiels pour évaluer la capacité des molécules ou extraits végétaux à neutraliser les radicaux libres [31].

Il y a une variété de techniques pour évaluer l'activité antioxydante, parmi lesquelles on peut mentionner:

➤ Test DPPH

Le test DPPH est décrit comme une méthode simple, pratique et précise pour mesurer expérimentalement la capacité des différents composés qui agissent au tant que piègeurs de radicaux libres ou de donneur d'hydrogène et d'évaluer l'activité antioxydante généralement des composés phénoliques. Cette méthode a été mise au point par Blois, Brand Williams et al en 1958, elle est basée sur la réduction du radical libre DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) [31].

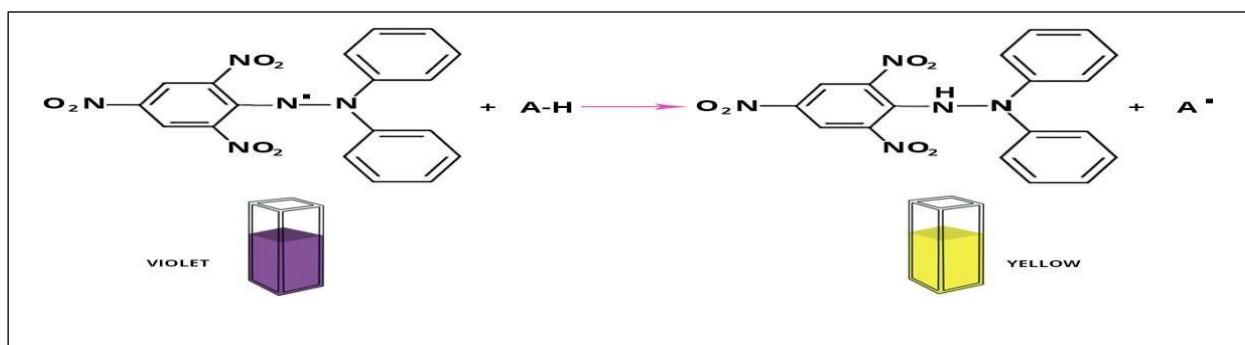


Figure 9: Réaction du test DPPH.

➤ test ABTS

Il repose sur la capacité des antioxydants à réduire le radical ABTS⁺ en ABTS, mesurée par spectrométrie à 734 nm. Les résultats sont exprimés en micromoles d'équivalent Trolox par gramme de poids frais ($\mu\text{mol TE/g}$), en utilisant une courbe d'étalonnage au Trolox [32].

➤ **le test ORAC**

Le test ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est une méthode de quantification de capacité antioxydante, il a été développé par Cao et Prior en 1998. Cette méthode est basée sur l'inhibition de l'oxydation induit par les radicaux peroxy $\text{HOO}\bullet$, qui peut être détecté comme une perte de l'intensité de fluorescence [33].

III. Composés hétérocycliques et benzofurane

Les hétérocycles, composés organiques avec un cycle contenant au moins deux éléments différents incluant un non-carbone, sont essentiels en chimie organique, constituant plus de la moitié des composés organiques.

Les composés hétérocycliques sont largement distribués dans la nature et consommés par les mammifères via des matières alimentaires. Ils sont essentiels à la santé et à la vie car ils constituent la base de la plupart des médicaments disponibles. Plusieurs composés hétérocycliques se trouvent dans de nombreux médicaments et constituent une base essentielle pour la recherche en chimie médicinale. Cela est principalement dû à la polyvalence des composés hétérocycliques et à leurs caractéristiques physicochimiques distinctives.

Parmi ces composés hétérocycliques découverts se trouve le benzofurane, connu comme un composé naturel provenant de plantes telles que les *Asteraceae*, les *Rutaceae*, les *Liliaceae* et les *Cyperaceae*.



Asteracea

Liliaceae

Rutaceae

Figure 10: Les plantes contenant le benzofurane

Les benzofuranes peuvent également émerger de sources non naturelles par la déshydrogénation du 2-éthylphénol. Structurellement, le benzofurane est caractérisé par un motif distinctif constitué de cycles benzène et furane fusionnés, comme illustré dans la figure.

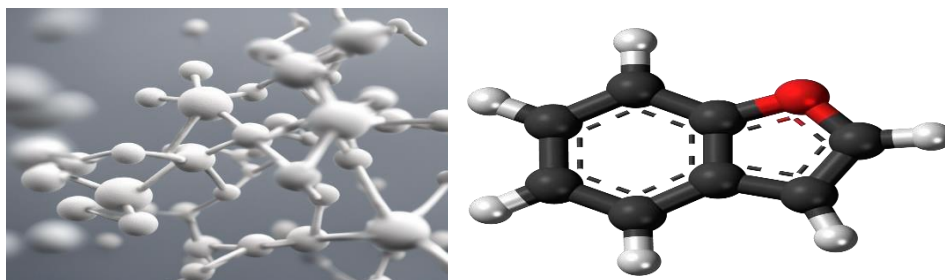
Le benzofurane (synthétique et naturel isolé) et ses dérivés ont attiré les chimistes médicaux et les pharmacologues en raison de leurs activités biologiques prononcées et de leurs applications potentielles en tant qu'agents pharmacologiques tels que les propriétés antioxydantes, antitumorales, antiplaquettaires, antipaludiques, anti-inflammatoires, antidépressives et anticonvulsivantes. Il existe également un nombre incroyable de médicaments contenant du benzofurane approuvés sur le marché, ainsi que des composés qui traversent actuellement différentes phases cliniques ou statuts d'enregistrement. En raison du large éventail d'activités biologiques des benzofuranes, leurs relations structure-activité ont suscité l'intérêt des chimistes médicaux, ce qui a abouti à la découverte de plusieurs molécules phares dans de nombreuses pathologies. Récemment, cet échafaudage est apparu comme un pharmacophore de choix pour concevoir le développement de médicaments antioxydants, car leurs dérivés ont montré d'excellents résultats grâce à différents mécanismes d'action [34].

Un certain nombre de médicaments [35] contenant un squelette de benzofurane, tels que le sapisartan (utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque), la benzbromarone (utilisée dans le traitement de la goutte), la vilazodone (6, utilisée pour le traitement du trouble dépressif chez les adultes), le 6-(2-aminopropyl)benzofurane ou 6-APB (utilisés comme médicament psychoactif), l'amiodarone et la dronédarone (respectivement 8 et 9, utilisés pour le traitement de l'arythmie), le psoralène, le méthoxsalène et le trioxsalène (10, 11 & 12 respectivement, utilisés pour le traitement du psoriasis, de l'eczéma, du vitiligo, des lymphomes cutanés et de l'amélioration de la pigmentation) ont déjà été commercialisés dans le monde clinique tandis que de nombreux autres sont en cours d'essais cliniques.

III.1. Description du benzofurane

Le Benzofurane, aussi appelé coumarone, est un composé organique aromatique hétérocyclique ayant pour formule C_8H_6O . Il dérive de la fusion d'une molécule de benzène et d'une molécule de furane. Ce liquide incolore et huileux possède une odeur spécifique et est inflammable, pouvant générer des mélanges explosifs au-dessus de $56^{\circ}C$. En cas d'incendie, l'utilisation de mousse, poudre sèche ou dioxyde de carbone est recommandée pour

l'extinction. Sa toxicité pour les organismes aquatiques souligne l'importance d'éviter toute pollution environnementale. Les effets sur la santé humaine étant partiellement connus, il est essentiel d'adopter des mesures de sécurité lors de sa manipulation[36].



Les benzofuranes ont été largement utilisés pour leur potentiel thérapeutique dans divers domaines tels que le traitement du cancer, la synthèse de matériaux semi-conducteurs pour l'industrie optoélectronique, l'activité antimicrobienne contre les microorganismes bactériens et fongiques et les effets anti alimentaires contre les insectes. De plus, les dérivés du benzofurane se sont révélés prometteurs en tant qu'agents anticancéreux, avec le potentiel de concevoir de nouveaux médicaments pour le traitement du cancer [36].

III.2. Les propriétés physico-chimiques du benzofurane

Les différentes propriétés physico-chimiques du benzofurane sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau 1: les propriétés physico-chimiques des benzofurane [37].

• Apparence : Elle se présente sous la forme d'un liquide incolore et huileux .
• Formule Chimique : Sa formule chimique est C₈H₆O .
• Masse Molaire : La masse molaire est d'environ 118,132 g/mol .
• Température de Fusion : Elle fond à une température inférieure à -18 °C .
• Température d'Ébullition : Son point d'ébullition est d'environ 174 °C .
• Solubilité dans l'Eau : Elle est nulle et ne se dissout pas dans l'eau.
• Masse Volumique : La masse volumique est d'environ 1,09 g/cm³ .
• Point d'Éclair : Le point d'éclair est à 56 °C .
• Pression de Vapeur à 25 °C : La pression de vapeur à 25 °C est d'environ 0,06 kPa .
• Polymérisation : Elle subit une polymérisation lente à température ambiante, mais plus rapide sous l'effet de la chaleur ou par catalyse acide.

- | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Solubilité : Elle est soluble dans le benzène et l'éther diéthylique, mais insoluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol. |
| <ul style="list-style-type: none">• Odeur : Elle possède une odeur caractéristique et aromatique |

III.3. La synthèse de dérivés du benzofurane

Un dérivé du benzofurane est un composé chimique qui partage la structure de base du benzofurane, mais qui peut présenter des groupes fonctionnels différents ou des atomes substitués dans sa structure. Le benzofurane est un hétérocycle aromatique formé par la fusion d'un noyau benzénique avec un cycle furane. Voici quelques exemples de dérivés du benzofurane :

• **Furanocoumarines** : Ces dérivés se trouvent dans certaines plantes et possèdent des propriétés phototoxiques, pouvant interagir avec la peau sous l'exposition à la lumière solaire.

• **Méthylbenzofuranes** : Ces composés comportent un groupe méthyle (-CH₃) lié au cycle benzofurane, pouvant être naturels ou synthétisés en laboratoire.

• **Substituts halogénés** : Les dérivés du benzofurane peuvent inclure des atomes d'halogène (comme le chlore, le fluor, le brome) substitués sur le cycle, modifiant ainsi les propriétés chimiques et biologiques du composé.

• **Dérivés pharmaceutiques** : Certains médicaments intègrent des structures de benzofurane. Par exemple, le famprofazone est un anti-inflammatoire non stéroïdien possédant un noyau benzofurane.

• **Composés aromatiques** : Les dérivés du benzofurane peuvent servir de composants aromatiques dans l'industrie des parfums et des arômes.

Les dérivés du benzofurane représentent des variations de cette structure fondamentale, avec des propriétés variables selon les substituants et les groupes fonctionnels présents [38].

La synthèse des dérivés du benzofurane est un domaine de la chimie organique qui a suscité un vif intérêt en raison de la présence du noyau benzofurane, commun à de nombreux composés médicamenteux importants. Entre 1990 et 2021, les méthodes de synthèse, les réactions et les applications biologiques de ces dérivés ont été largement étudiées [38].

➤ Méthodes de Synthèse :

La synthèse des dérivés du benzofurane repose sur un intermédiaire clé, le 2-hydroxy-5-méthylbenzaldéhyde, préparé à partir du benzène.

Le dérivé de coumarine ainsi obtenu subit une halogénéation, une hydrolyse sous KOH, puis une décarboxylation chauffée avec du CaO pour former le composé final [39].

III.4. Classification des benzofurane

Les benzofuranes peuvent être catégorisés en fonction de diverses caractéristiques physiques telles que leur point de fusion, leur point d'ébullition, leur solubilité, leur polarité, leur réactivité chimique, Voici un aperçu des diverses méthodes de classification des benzofuranes:

➤ Point de fusion et point d'ébullition :

- Les benzofuranes peuvent être classés selon leurs températures de fusion et d'ébullition, influencées par les isomères et les substituants qui modifient les interactions moléculaires.

➤ Solubilité :

La classification des benzofuranes peut se baser sur leur solubilité dans divers solvants, dépendant des groupes fonctionnels présents sur le noyau furane et benzénique.

➤ Polarité :

- La polarité des benzofuranes peut être évaluée en fonction de leur structure moléculaire, influencée par les groupes fonctionnels et la symétrie de la molécule.

➤ Réactivité chimique :

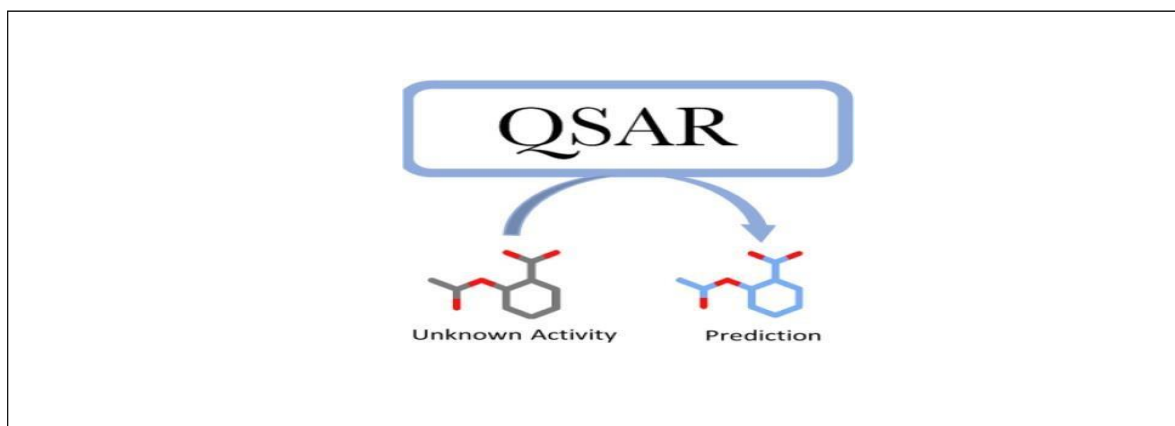
- Les benzofuranes peuvent être classés selon leur réactivité chimique envers diverses réactions, déterminée par les groupes fonctionnels présents qui peuvent rendre la molécule plus ou moins réactive.

➤ Stabilité :

- La stabilité thermique et chimique des benzofuranes peut être un critère de classification, influencée par les substituants et configurations moléculaires.

En somme, la classification en chimie physique se focalise sur des propriétés observables et mesurables des composés, influencées par leur structure moléculaire et leur environnement chimique [40-44].

IV. Modélisation QSAR/QSPR [45]



Un modèle QSAR est une équation mathématique qui quantifie la relation entre la structure moléculaire d'une substance et une propriété ou une activité spécifique de manière quantitative. Les modèles de relations quantitatives structure-activité (QSAR) et de relations quantitatives structure-propriété (QSPR) sont essentiels pour prédire les activités biologiques et les propriétés physicochimiques des substances. Ces modèles utilisent des descripteurs moléculaires pour établir des relations entre les structures et les propriétés chimiques, ce qui est bénéfique dans divers domaines tels que la chimie médicinale, la toxicologie et la nanotechnologie.

Les modèles QSAR/QSPR ont évolué des approches traditionnelles basées sur les propriétés physicochimiques vers des techniques modernes d'apprentissage automatique comme la régression par forêt aléatoire, améliorant ainsi la précision des prédictions. Les descripteurs tels que le SimplifiedMolecular Input Line Entry System (SMILES) et le quasi-SMILES jouent un rôle essentiel dans le développement de ces modèles, car ils permettent de prédire diverses caractéristiques dangereuses et substances finales. Le développement continu de nouveaux descripteurs moléculaires et d'outils chimio-informatiques améliore encore les capacités de modélisation QSAR/QSPR.

I. 2. Principe des méthodes QSAR/QSPR.

L'étude QSAR/QSPR consiste à établir une relation mathématique entre une activité biologique ou une propriété mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes

conditions expérimentales, à l'aide de descripteurs moléculaires et de méthodes statistiques. L'objectif de ces études est d'analyser les données structurales afin d'identifier les facteurs déterminants de l'activité ou de la propriété étudiée. Différents types de méthodes statistiques peuvent être utilisés à cette fin. La formule mathématique obtenue est ensuite employée comme un moyen de prédire l'activité ou les caractéristiques associées à de nouvelles molécules ou à celles pour lesquelles on ne dispose pas de données expérimentales

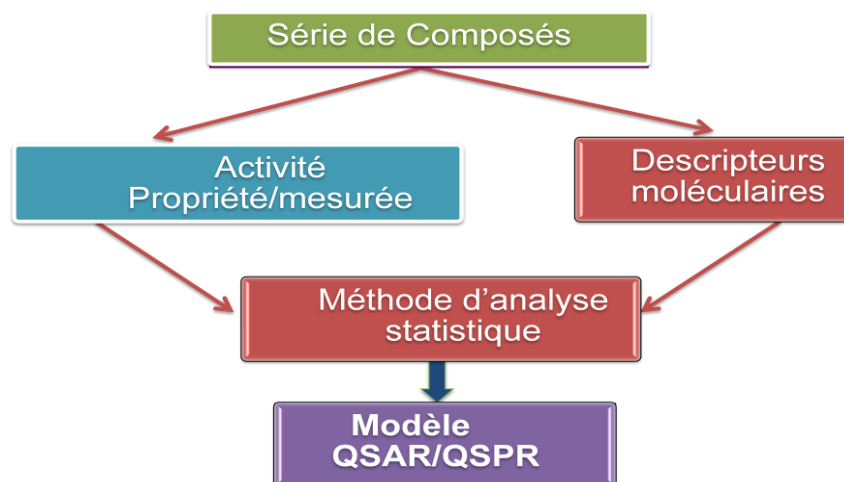
$$\text{Réponse}=\text{Propriété/Activité}=f(D1,D2, \dots Dn, \dots)=a0+a1D1+a2D2.$$


Figure. 1: Principe des méthodes QSAR/QSPR

I. 3. Méthodologie générale d'une étude QSPR/QSAR.

La méthodologie globale d'une étude QSPR/QSAR comprend plusieurs étapes essentielles pour le développement et la validation du modèle. Ces étapes comprennent :

1. **Définir la base de données** : Il est crucial de définir clairement la base de données sur laquelle le modèle sera construit.
2. **Sélectionner et calculer les descripteurs** : Choisir les descripteurs appropriés et les calculer rigoureusement.
3. **Établir la corrélation entre les descripteurs** : Analyser la relation entre les descripteurs choisis pour comprendre leur impact sur la propriété étudiée.
4. **Analyse statistique**: Réalisation d'une analyse statistique approfondie pour évaluer la robustesse du modèle.
5. **Validation interne**: Utilisation de méthodes telles que la validation croisée LOO ou LMO pour évaluer les performances du modèle sur les données d'entraînement.

6. **Validation externe:** Tester le modèle sur un ensemble de données distinct qui n'a pas été utilisé lors de la construction du modèle afin d'évaluer sa capacité de prédiction.

7. **Détermination du domaine d'applicabilité:** Identifier le type de molécules pour lesquelles le modèle est valable.

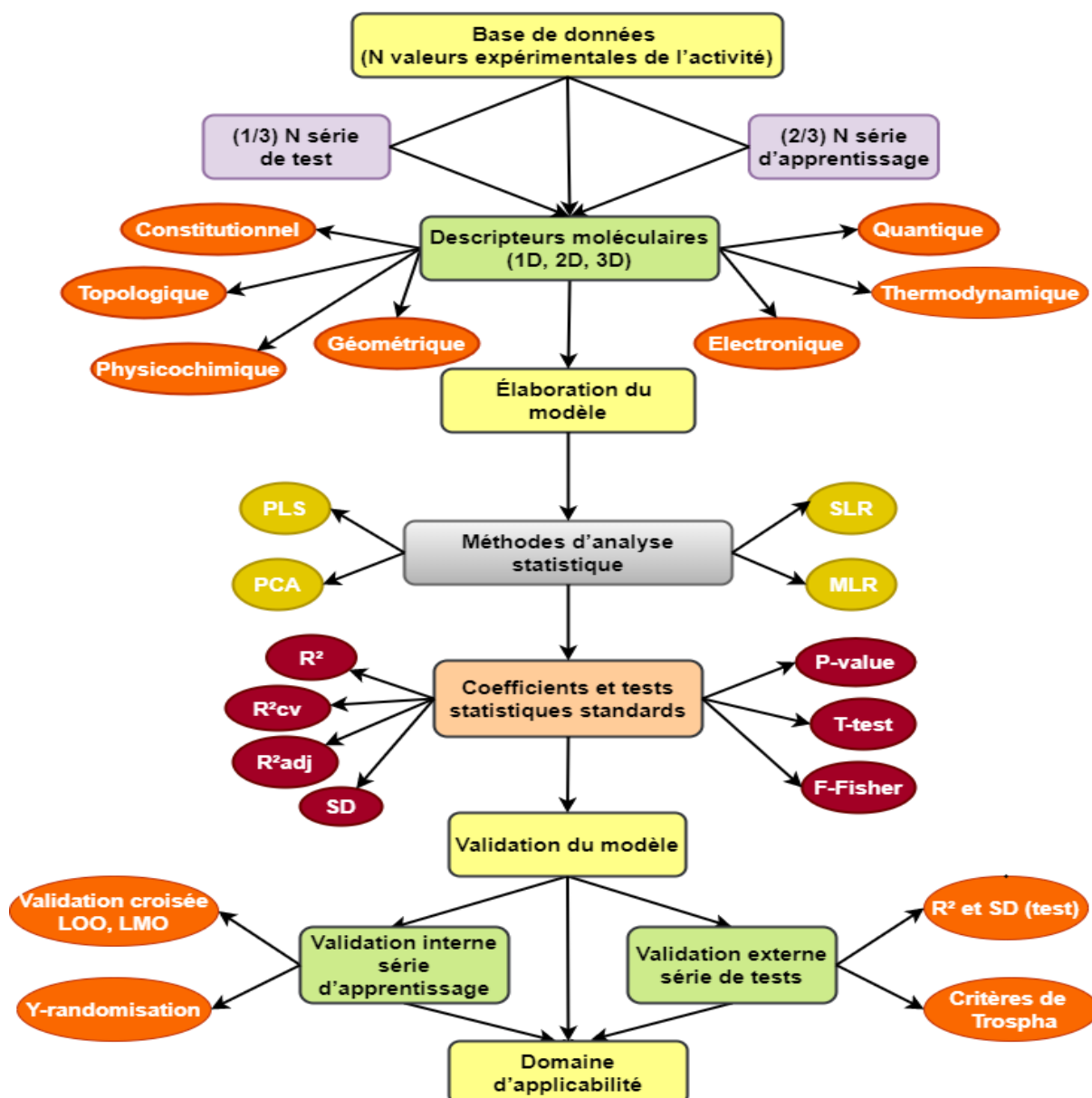


Figure 2: Méthodologie QSAR

Références Bibliographiques

- [1]. Chaudhary, P., Singh, D., Swapnil, P., Meena, M., et Janmeda, P. (2023). *Euphorbia neriifolia* (Indian spurge tree): A plant of multiple biological and pharmacological activities. *Sustainability*, 15(2), 1225.
- [2]. Lushchak, V.I. (2014). Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Its Classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164-175.
- [3]. Kahkeshani, N., Farzaei, F., Fotouhi, M., Alavi, S.S., Bahramsoltani, R., Naseri, R., et al. (2019). Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(3), 225-237.
- [4]. Favier, A. (2021). Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *Trends in Neurosciences* 31, n° 5 (mai 2021): 251-56.
- [5]. Oueslati, K. (2017). Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande [Thèse de doctorat, Université d'Avignon]. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 44, no 5 (octobre 2017): 219-24.
- [6]. Pambuk, A.I. (2018). Free Radicals: The Types Generated in Biological System. *MOJ Cell Science & Report*, 5(3). <https://doi.org/10.15406/mojcsr.2018.05.00118>
- [7]. Maraldi, T. (2013). Natural compounds as modulators of NADPH oxidases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1-10.
- [8]. Alternatives to increase the antioxidant capacity of bread with phenolics. (2022). Dans *Oxidative Stress and Antioxidants in Food Systems*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128210482000118>
- [9]. Maurya, P.K. (2014). *Animal Biotechnology as a Tool to Understand and Fight Aging*. Dans *Animal Biotechnology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00010-9>
- [10]. DANO OXIDATIVO, RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES. (2019).
- [11]. Nita, M., et Grzybowski, A. (2016). The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
- [12]. Kaur, H., Hippargi, G., Pophali, G.R., et Bansiwala, A.K. (2019). Treatment Methods for Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products from Domestic Wastewater. Dans *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00006-8>

- [13]. Alkadi, H. (2020). A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 20(1), 16-26.
- [14]. Kaur, J., Kukreja, S., Kaur, A., Malhotra, N., et Kaur, R. (2012). The oxidative stress in cataract patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6(10), 1629-1632.
- [15]. Aldulaimi, O.A., Azziz, S.S.S.A., Bakri, Y.M., Nafiah, M.A., Aowda, S.A., Awang, K., et al. (2019). Two New isoquinoline alkaloids from the bark of *Alphonseacylindrica* King and their antioxidant activity. *Phytochemistry Letters*, 29, 110-114.
- [16]. Zieniuk, B., Groborz, K., Wołoszynowska, M., Ratusz, K., Białecka-florjańczyk, E., et Fabiszewska, A. (2021). Enzymatic Synthesis of Lipophilic Esters of Phenolic Compounds, Evaluation of Their Antioxidant Activity and Effect on the Oxidative Stability of Selected Oils. *Biomolecules*, 11(3), 314.
- [17]. Buettner, G.R. (2011). Superoxide dismutase in redox biology: The roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 11(4), 341-346.
- [18]. Hadwan, M.H. (2018). Simple Spectrophotometric Assay for Measuring Catalase Activity in Biological Tissues. *BMC Biochemistry*, 19(1), 7.
- [19]. Bao, Y.J., Zhou, Q., Yu, X., Yu, X., et Castellino, F.J. (2023). Analysis and Characterization of Glutathione Peroxidases in an Environmental Microbiome and Isolated Bacterial Microorganisms. *Journal of Microbiology and Biotechnology*.

- [20]. Deponte, M. (2013). Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica ET BiophysicaActa (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3217-3266.
- [21]. Radicaleslibres y sistemaantioxidante. (2023). *Horizonte Médico. Annales Pharmaceutiques Françaises* 69, n° 2 (mars 2023) : 78-90.
- [22]. Glutathione: the master antioxidant and its role in health and disease. (2023). the American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research.
- [23]. Gasmi, A., Bjørklund, G., Mujawdiya, P.K., Semenova, Y., Piscopo, S., et Peana, M.F. (2022). Coenzyme Q10 in aging and disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.
- [24]. Pincemail, J., et Meurisse, M. (2020). Methodes d'evaluation du stress oxydatif chez l'homme: importance en matiere de prevention. . *FEBS Journal* 274, n° 1 (janvier 2022): 1-22
- [25]. Mei, J., Wei, X., Huang, J., Su, Z., Lin, Y., et Yu, D. (2022). EscoreAlbumina-BilirrubinaparaPredizerDesfechosemPacientescomCardiomiopatiaDilatadaIdiopática. *ArquivosBrasileiros de Cardiologia*. 11, n° 4 (décembre 2012): 310-17.
- [26]. Zhu, J.H., Lian, J., Wang, X., Wang, R.F., Pang, X.Y., Xu, B.J., Li, C.Y., Ji, S.J., et Lu, H.B. (2023). Role of endogenous and exogenous antioxidants in risk of six cancers: evidence from t h e Mendelian randomization study. *Frontiers in Pharmacology*, 10.3389/fphar.2023.1185850.
- [27]. Justyna, Adamus., Kamila, Abram., P., S., Banas., Jakub, Rafał, Teichman., Jakub, Kasprowicz., Michał, Hyjek. (2023). New uses for vitamin C, and its versatile, pleiotropic antioxidant action. - Treatment of neoplasms, skin diseases, bone diseases and stimulation of the immune system. *Journal of Education, Health and Sport*. In *Trends in Wheat and Bread Making*, 311-41. Elsevier, 2023.
- [28]. Paweł, Górnaś., Georgijs, Baškirovs., Aleksander, Siger. (2022). Free and Esterified Tocopherols, Tocotrienols and Other Extractable and Non-Extractable Tocochromanol- Related Molecules: Compendium of Knowledge, Future Perspectives and Recommendations for Chromatographic Techniques, Tools, and Approaches Used for Tocochromanol Determination. *Molecules*, Available from: 10.3390/molecules27196560.
- [29]. Muhammad, Rifqi., Muhammad, Luthfan, Haziman., Hari, Hariadi., Dandy, Yusuf. (2023). Use of Beta-Carotene Pigment to Improve Food Product Chemical and Sensory Qualities: A Review. *Journal of Functional Food and Nutraceutical*. *Chemical Communications* 51, n° 36 (2015): 7713-16.
- [30]. (2023). The Function of Zinc in Animal, Plant, and Human Nutrition. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology* , 2023. 528(1-2): p. 675.

- [31]. E., V., Zheleznyak., Ludmila, V., Khripach., T., D., Knyazeva., Z., I., Koganova., Zykova, Ie., D., A., Grishin., Revazova, Tl. (2019). Dpph test application the for evaluation ofthe antioxidant serum activity in field environmental study , 2019. 10(11): p. 2792.
- [32]. Antonio, Cano., Ana, B., Maestre., Josefa, Hernández-Ruiz., Marino, B., Arnao. (2023). ABTS/TAC Methodology: Main Milestones and Recent Applications. Processes. , 2023. 10(15): p. 2789.
- [33]. Carlos, Ribadeneira, Zapata., P.C., Zapata. (2022). Método ORAC y su aplicación en la determinación de la capacidadantioxidante de bebidasfermentadas. Revista de la Facultad de Agronomía. , 2021. 32(1): p. 101.
- [34]. Deepa, Thakur. A Review on the Medicinal Significance of Heterocyclic Compounds. (2023)International Journal for Science Technology and Engineering.
- [35]. Karam Chand, Rajeshwari (2017) A review on antioxidant potential of bioactive heterocycle benzofuran: Natural and synthetic derivatives, Pharmacological Reports, 69, 281-295
- [36]. Yuhang, Miao., Hu, Yuheng., Jie, Yang., Liu, Teng., Jie, Sun., Xiao-Jing, Wang (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. RSC Advances.
- [37]. Ashraf, A., Abbas., Kamal, M., Dawood. (2023). Anticancer therapeutic potential of benzofuran scaffolds. RSC Advances.

- [38]. Alexandrina, Nan. Iolanda-Veronica, Ganea., Rodica, Turcu. (2019). Physicochemical Properties of a New Magnetic Nanostructure Based on Poly (Benzofurane-co-Arylacetic Acid). *Analytical Letters*. La Doc. Fr, 2019. 3: p. 1-207.
- [39]. Tan, T., Nguyen. (2023)"Synthesis of new 1, 2, 4-triazine derivatives bearing the benzofuran moiety." *Tạp chí Khoa học Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh*, undefined. , 2023. 219(1): p. 2100294.
- [40]. (2022). Determining the Synthesis of N'-(Substituted benzylidene)-1-benzofuran-2-carbohydrazide and 5-(5-Substituted-1-benzofuran-2-yl)- 1,3,4-oxadiazole-2-thiol as Potent Antioxidants.
- [41]. Yuhang, Miao., Hu, Yuheng., Jie, Yang., Liu, Teng., Jie, Sun., Xiao-Jing, Wang. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Advances*. , 2019. 90: p. 739-749.
- [42]. Phan, Thi, Thuy., Nguyen, Van, Trang., Dau, Xuan, Duc. (2021). Theantioxidative potential of benzofuran-stilbene hybrid derivatives: a comparison between natural and synthetic compounds. *Structural Chemistry*. , 2021. 4 : p.033001.
- [43]. Zhenjiao, Du., Yonghui, Li. (2022). Quantitative Structure-activity Relationship Study on Antioxidant Dipeptides.
- [44]. Nguyen, Van, Trang., Phan, Thi, Thuy., Dinh, Thi, Mai, Thanh. (2021). Benzofuran–stilbene hybrid compounds: an antioxidant assessment – a DFT study. *RSC Advances*, doi: 10.1039/D1RA01076J.
- [45]. Yousfi. Y, Mémoire de Master, (2017), Etude QSAR de l'activité antioxydante des phénols, Université de Tlemcen.

Chapitre II
Synthèse bibliographique

Dans ce chapitre nous avons fait une synthèse bibliographique de certains travaux sur les dérivés du benzofurane et leurs activités biologiques, notamment l'activité antioxydante.

En **2018**, Ati et al. [1] ont publié un article intitulé, **Antioxidant activity of some khellin derivatives a density functional theory study.**

Dans cette étude, l'activité antioxydante de certains dérivés du benzofurane et de la 2H-pyran-2-one de la khellin et de la visnagin d'origine naturelle a été théoriquement calculée à l'aide de la théorie de la fonctionnalité de la densité (DFT). Les composés étudiés sont répartis en deux séries : l'ensemble 1, regroupe les composés avec le 4,6,7 triméthoxybenzofurane, alors que dans l'ensemble 2, les composés ont en commun le fragment 4,7 diméthoxybenzofurane. Les calculs DFT sur les 15 composés étudiés, y compris les calculs HOMO, IP et BDE, les résultats ont indiqué que la molécule 14 présentait une activité antioxydante potentielle. Des études supplémentaires devront être menées pour améliorer son activité antioxydante grâce à des modifications moléculaires et structurelles.

En **2019**, dans un article intitulé «**Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives** », Yu-hang Miao et al. [2] Cette revue se concentre sur la synthèse, les réactions et les applications biologiques des dérivés du benzofurane, un composé hétérocyclique qui a attiré l'attention des chercheurs en raison de ses propriétés médicales potentielles. Les sources naturelles de ces composés sont également abordées, ainsi que leur activité biologique et leur potentiel en tant que médicaments. Les méthodes de synthèse incluent des réactions de cyclisation oxydante, de cycloaddition 1,3-dipolaire, de nitrosation, et de réactions sans solvant. Les composés hétérocycliques sont utilisés dans la synthèse de médicaments, tels que les antioxydants, les anti-inflammatoires, et les anticancéreux. Les sources fournissent également des informations sur les réactions de contraction de cycle, qui sont des outils pour la construction d'édifices organisés.

Les dérivés de benzofurane ont montré des activités antioxydantes prometteuses. Par exemple, les flavonoïdes et les benzofuranes ont été identifiés comme de nouveaux antioxydants en chimie médicinale, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives de recherche dans le domaine des antioxydants. Certains dérivés de benzofurane ont démontré des activités antioxydantes similaires à celles des dérivés de 1,3-benzofurane, avec des valeurs de EC₅₀ de 8,57 à 10,59 mM. (**Figure1**)

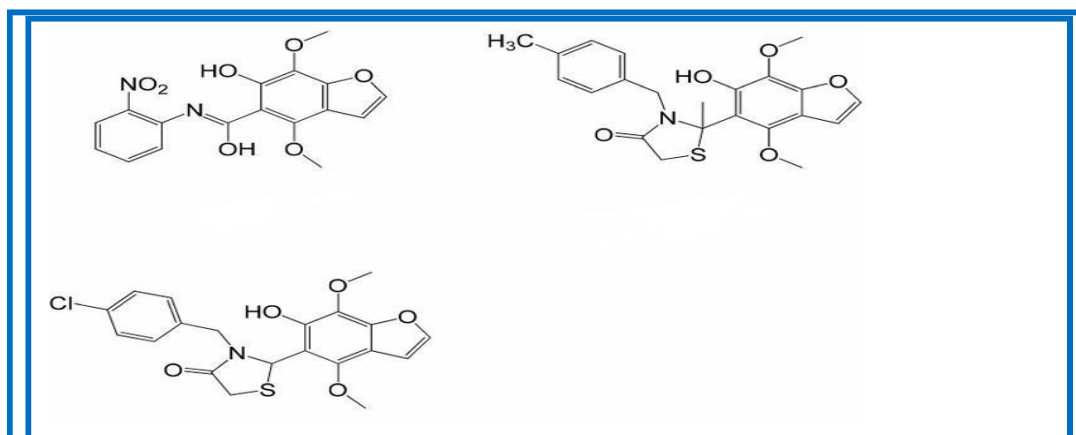


Figure 1: structures des composés

De plus, des composés esters de benzofurane ont été synthétisés et testés pour leur activité antioxydante, montrant des capacités de piégeage des radicaux libres élevées. Les dérivés de benzofurane-2-carboxamide ont également présenté une certaine activité antioxydante, avec des taux d'inhibition significatifs sur la peroxydation lipidique et la formation de radicaux DPPH. En outre, des dérivés substitués de benzofurane ont montré une excellente activité antioxydante, comparable à celle de l'acide L-ascorbique.

Les résultats obtenus ont révélé que les dérivés de benzofurane ont démontré de bonnes activités antioxydantes, évaluées par des analyses de la capacité antioxydante par la méthode DPPH et par voltammétrie cyclique. Certains composés ont montré une activité antioxydante satisfaisante, ce qui suggère leur potentiel en tant qu'antioxydants.

En conclusion, les dérivés de benzofurane présentent des activités antioxydantes prometteuses, ce qui en fait des candidats potentiels pour le développement de nouveaux agents antioxydants. Leur capacité à piéger les radicaux libres et à inhiber la peroxydation lipidique en fait des composés intéressants pour la recherche en chimie médicinale et la découverte de nouveaux médicaments.

Yaxuan Shang et al. (2019) [3] ont publié un article intitulé **Theoretical studies on the antioxidant activity of viniferifuran** ou une étude systématique de l'activité antioxydante du dimère de l'aresvératrol, le vinififurane, a été réalisée. FMO, BDE, IP, PDE, PA et ETE sont utilisées comme indicateurs chimiques pour décrire la capacité de piégeage des radicaux du vinififurane. Ces indicateurs suggèrent que le vinififurane est un antioxydant plus puissant que le resvératrol. La cinétique de réaction du vinififurane avec le radical $\bullet\text{OH}$ ou $\bullet\text{OOH}$ a également été étudiée. Pour les réactions avec $\bullet\text{OH}$, les réactions HAT et RAF sont contrôlées par diffusion, ce qui suggère que les réactions avec $\bullet\text{OH}$ sont non sélectives. Contrairement au

resvératrol, la réaction entre le vinififurane et le $\bullet\text{OOH}$ est exergonique. La barrière énergétique libre est également inférieure à celle du resvératrol avec $\bullet\text{OOH}$, ce qui suggère que le vinififurane pourrait être un meilleur éliminateur de $\bullet\text{OOH}$ que le resvératrol. Ces études théoriques sur le vinififurane devraient aider à comprendre l'activité antioxydante des polymères du resvératrol, mais surtout guider la conception de nouveaux antioxydants.

En 2019, S. Boudergua et al. [4] ont publié leur travail «**QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives**»,

L'article présente une analyse de la corrélation entre l'activité antioxydante et la structure de quinze dérivés de benzofurane (figure 2) en se basant sur la modélisation QSAR. Les chercheurs ont employé les techniques de régression linéaire multiple (MLR) et de réseaux de neurones artificiels (ANN) pour élaborer des modèles QSAR.

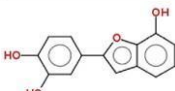
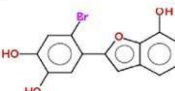
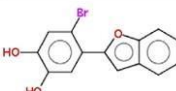

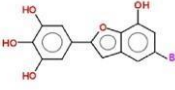
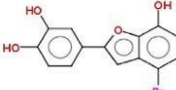
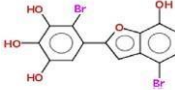

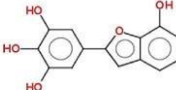
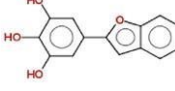
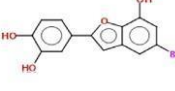
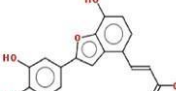
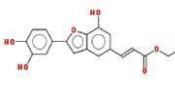
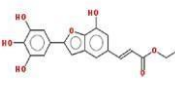
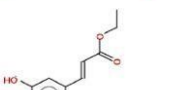
N	Structure	IC ₅₀	N	Structure	IC ₅₀	N	Structure	IC ₅₀
1		18.5	2		20.6	3		33.8
4		18.0	5		14.6	6		18.4
7		19.4	8		7.8	9		12.8
10		10.8	11		28.6	12		16.8
13		25.4	14		11.7	15		26.2

Figure 2: Structures chimiques et activité expérimentale des molécules

Des modèles ont été développés en utilisant la régression linéaire multiple (MLR) et le réseau de neurones artificiels (ANN) pour prédire l'activité antioxydante des dérivés de benzofurane. Les modèles QSAR développés ont montré une précision similaire entre les méthodes MLR et ANN. Les dérivés de benzofurane se conforment aux règles de Lipinski et de Veber, indiquant une bonne biodisponibilité orale pour la plupart des composés.

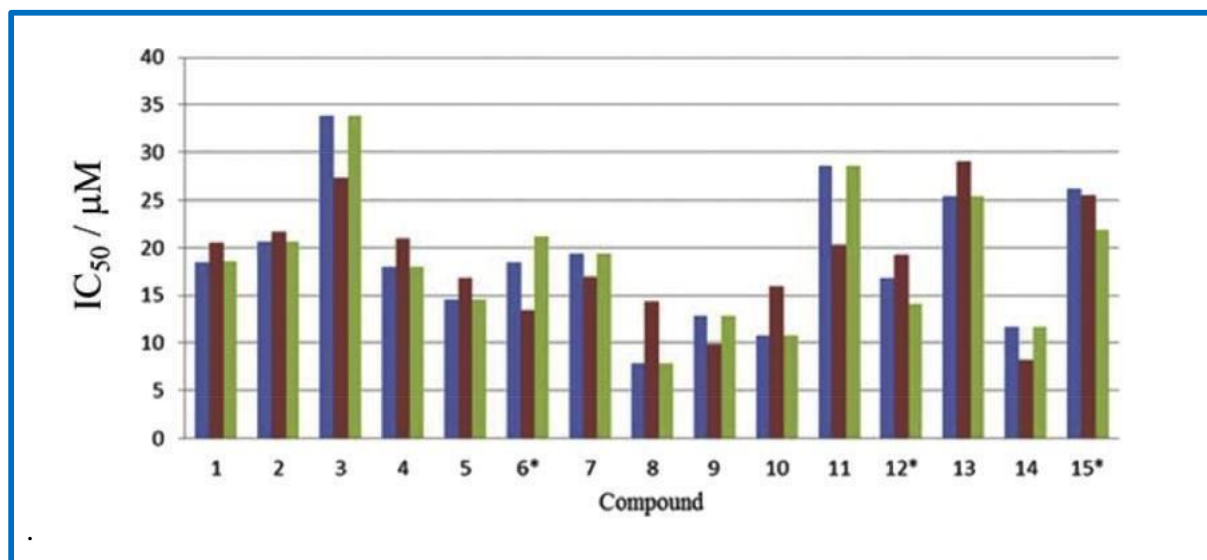


Figure 3: Graphique comparatif entre la IC₅₀ expérimentale (en bleu) et prédite (en mM) à l'aide des méthodes MLR (en rouge) et ANN (en vert).

En 2020, dans un article intitulé «**Antioxydation of 2-phenylbenzofuran derivatives: structural-electronic effects and mechanisms** », Phan ThiThuy et al. [5] ont étudié les effets structuraux et électroniques des dérivés de 2-phénylbenzofurane en tant qu'agents antioxydants, mettant en évidence l'importance de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H dans leur activité antioxydante. La méthylation peut influencer positivement cette activité.

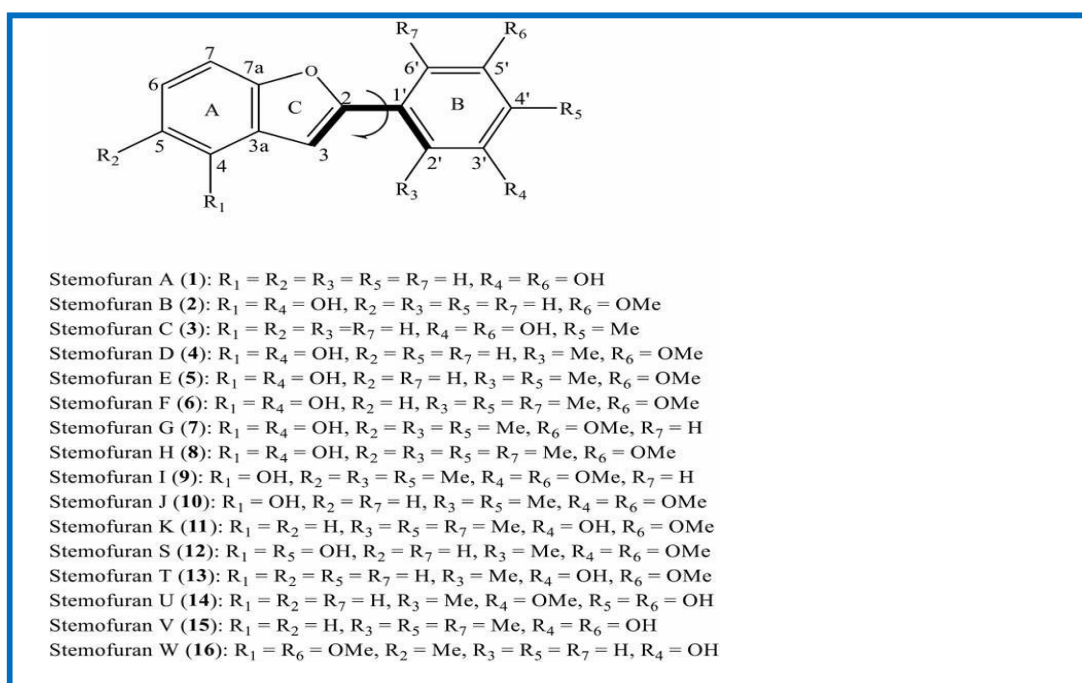


Figure 4: Structure générale des 2-phénylbenzofuranes (1-16) avec numérotation des atomes.

Les résultats de l'article sur les **dérivés de 2-phénylbenzofurane en tant qu'agents antioxydants** sont les suivants :

- ✓ L'activité antioxydante des composés étudiés en phase gazeuse est principalement contrôlée par l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H, en accord avec le **mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène (HAT)**.
- ✓ L'effet des solvants a été examiné, montrant que les radicaux hydroxyles des composés possèdent une faible enthalpie d'affinité pour les protons, avec le mécanisme **SPLET** se produisant dans l'eau, le méthanol et l'acétone.
- ✓ Les composés étudiés interagissent avec les radicaux **DPPH**, indiquant l'implication de deux intermédiaires et d'un état de transition dans les réactions cinétiques.
- ✓ La méthylation des composés peut entraîner une diminution de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H, ce qui peut influencer positivement l'activité antioxydante.
- ✓ Le composé **stemofuran U** est identifié comme un candidat prometteur pour le développement de médicaments antioxydants en raison de sa structure spécifique et de son activité antioxydante favorable.

Ces résultats mettent en lumière les mécanismes et les facteurs clés qui influencent l'activité antioxydante des dérivés de 2-phénylbenzofurane, offrant des perspectives importantes pour le développement de nouveaux agents antioxydants.

Ils ont conclu que les dérivés de 2-phénylbenzofurane, en particulier le stemofuran U, présentent un fort potentiel en tant qu'agents antioxydants en raison de son activité antioxydante prometteuse.

Les mécanismes impliqués dans l'activité antioxydante de ces composés ont été étudiés, mettant en évidence l'importance de l'enthalpie de dissociation de la liaison O-H et des mécanismes de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) et de transfert séquentiel de proton et d'électron (SPLET).

La méthylation des composés a été identifiée comme un facteur influençant positivement l'activité antioxydante.

En **2021**, dans leur travail **«Benzofuran–stilbenehybridcompounds: an antioxidantassessment– a DFT study »**, Nguyen Van Trang et al. [6] ont mené une étude approfondie sur l'activités antioxydante du composé original dehydro-d-viniférine (1) et de

ses trois dérivés conçus. Leur analyse s'est principalement basée sur des calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-311G(d,p).

Ils ont examiné les mécanismes impliqués, tels que SPLET (sequential proton loss–electrontransfer) et HAT (hydrogen atom transfer) dans différents solvants. Le composé hybride benzofurane-stilbène 3 a été identifié comme le meilleur agent antioxydant, en raison de sa structure plane et de la faible énergie de dissociation de liaison (BDE) induite par le groupe 4'-OH. De plus, les auteurs ont souligné l'importance des groupes fonctionnels spécifiques, tels que le 4'-OH, dans les réactions antiradicalaires, mettant en évidence les valeurs de BDE les plus basses associées à ces groupes dans différents milieux. Ils ont également examiné les effets de l'environnement sur les propriétés structurales et électroniques des composés

Les principaux résultats de l'article sur les composés hybrides de benzofurane-stilbène et leur évaluation antioxydante sont les suivants:

- ✓ Le composé hybride benzofurane-stilbène 3 a été identifié comme le meilleur agent antioxydant en raison de sa structure plane et des propriétés du groupe 4'-OH, qui ont induit les valeurs les plus basses de l'énergie de dissociation de liaison (BDE) dans différents milieux.
- ✓ Les mécanismes de l'activité antioxydante impliqués ont été étudiés, mettant en évidence la rupture de la liaison O-H comme un facteur important dans l'activité antioxydante des composés. Les mécanismes SPLET (sequential proton loss–electrontransfer) et HAT (hydrogenatomtransfer) ont été associés aux composés dans différents milieux.
- ✓ L'analyse des interactions des composés avec les radicaux HOO· a montré que le groupe 3-4'-OH induit la plus faible énergie d'activation et la plus grande constante de vitesse (k), ce qui souligne son importance dans les réactions antiradicalaires.

Ces résultats mettent en évidence l'importance des groupes fonctionnels spécifiques, des structures moléculaires et de l'environnement dans l'activité antioxydante des composés hybrides de benzofurane-stilbène.

En 2022, dans un article intitulé «**Structure–Activity Relationship of Benzofuran Derivatives with Potential Anticancer Activity**», Joviana Farhat et al. [7]. Dans cet article, ils ont analysé les relations structure-activité (QSAR) des dérivés de benzofuranes afin de déterminer les schémas de substitutions cruciales et les exigences structurales nécessaires pour obtenir une activité anticancéreuse puissante et sélective. En résumé, l'article explore le potentiel des dérivés de benzofuranes en tant qu'agents anticancéreux, en mettant en évidence les relations structure-activité et les implications pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

Les résultats obtenus dans l'article sur les dérivés de benzofuranes en tant qu'agents anticancéreux comprennent :

- ✓ Identification de dérivés de benzofuranes halogénés, tels que ceux contenant des atomes de brome, de chlore ou de fluor (**figure 7**), présentant une activité anticancéreuse accrue en raison de la formation de liaisons halogène, améliorant ainsi l'affinité de liaison avec les cibles biologiques.

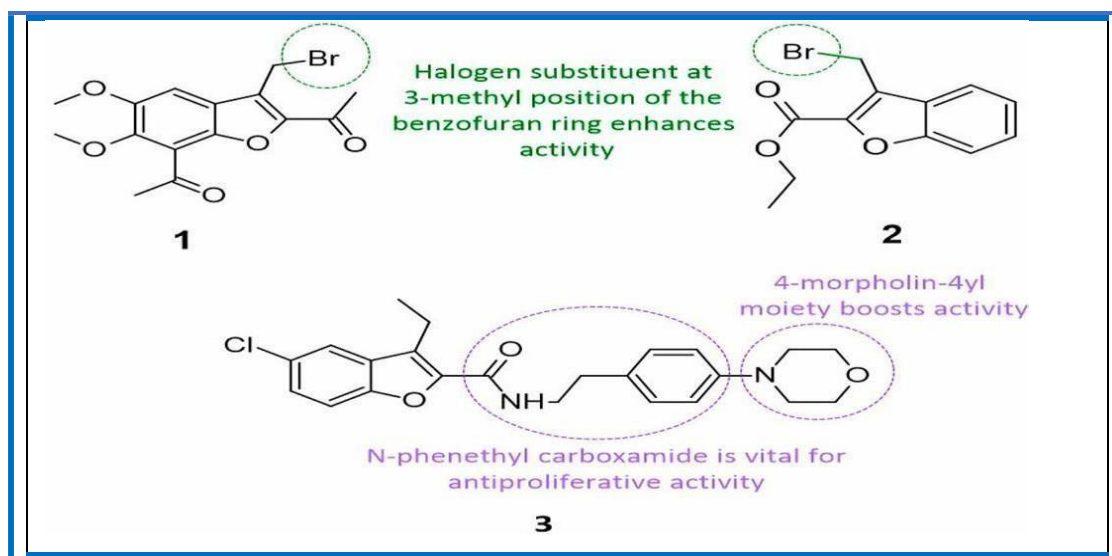


Figure 7 : structure chimique des dérivés halogénés du benzofurane 1–3

- ✓ Découverte d'un dérivé spécifique de benzofurane avec un atome de brome attaché au groupe méthyle en position 3 du cycle benzofurane, présentant une activité cytotoxique remarquable contre les cellules leucémiques K562 et HL60, avec des valeurs de concentration inhibitrice (IC₅₀) de 5 µM et 0,1 µM respectivement.

- ✓ Observation de valeurs d'IC50 variables pour différents dérivés de benzofuranes contre diverses lignées cellulaires cancéreuses telles que MCF-7, A549, Colo-205 et A2780, mettant en évidence l'efficacité de certains composés comme le 15c avec des valeurs d'IC50 de 0,011 μM contre MCF-7, 0,073 μM contre A549, 0,10 μM contre Colo-205 et 0,034 μM contre A2780 .

Ces résultats soulignent l'activité cytotoxique et l'efficacité potentielle des dérivés de benzofuranes en tant qu'agents anticancéreux, en mettant en lumière l'importance des modifications structurales pour améliorer leur activité contre différentes lignées cellulaires cancéreuses.

En 2022, dans un article intitulé «**Ultrasonic-Assisted Synthesis of Benzofuran Appended Oxadiazole Molecules as Tyrosinase Inhibitors: Mechanistic Approach through Enzyme Inhibition, Molecular Docking, Chemoinformatics, ADMET and Drug-Likeness Studies**», Ali Irfan et al.[8] L'étude a porté sur la synthèse assistée par ultrasons de molécules d'oxadiazole appendues de benzofurane en tant qu'inhibiteurs de la tyrosinase. Ils ont évalué la synthèse de ces dérivés et ont étudié leur activité inhibitrice sur l'enzyme tyrosinase. Des analyses approfondies ont été menées pour comprendre les mécanismes d'inhibition enzymatique, notamment à travers des études de docking moléculaire et de chémoinformatique représentés sur le tableau suivant:

Tableaux 1: Valeurs énergétiques d'arrimage des ligands 5a–j synthétisés de furane-oxadiazole en kcal/mol.

Synthesized Ligands	Docking Energy (kcal/mol)
5a	−3.2
5b	−3.4
5c	−0.4
5d	−1.0
5e	−1.1
5f	−3.2
5g	−3.0
5h	1.2
5i	−1.4
5j	−4.8
Ascorbic Acid	−6.3

De plus, des études ADMET et de similarité avec les médicaments ont été réalisées pour évaluer le potentiel de développement de ces molécules en tant qu'agents thérapeutiques sont représentés sur le tableau suivant:

Tableau 2: Profils ADMET et druglikeness des composés synthétisés 5a–j.

Compound	GI-Absorption	iLogP	Log S (ESOL) H ₂ O Solubility	Bio-Availability Score	TPSA	P-gp Substrate	Lipinski RO5
5a	High	3.41	–5.54 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5b	High	3.66	–5.97 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5c	Low	3.76	–6.56 poorly soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5d	High	3.21	–5.54 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5e	High	3.78	–5.98 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5f	High	3.75	–5.44 moderately soluble	0.55	115.69 Å ²	No	No violations
5g	High	3.38	–5.38 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5h	High	3.70	–5.98 moderately soluble	0.55	106.46 Å ²	No	No violations
5i	Low	3.99	–5.51 moderately soluble	0.55	124.92 Å ²	No	No violations
5j	High	3.48	–3.75 soluble	0.55	97.67 Å ²	No	No violations

Les résultats de l'étude ont montré que les nouvelles molécules d'oxadiazole appendues de benzofurane synthétisées présentaient une activité significative contre l'enzyme tyrosinase. En particulier, le composé 5a a été identifié comme le plus puissant, avec une efficacité inhibitrice de la tyrosinase supérieure à celle de l'acide ascorbique utilisé comme référence. Les composés 5b-5d ont également montré une bonne efficacité inhibitrice, tandis que les composés 5e-5h ont présenté une activité inhibitrice modérée. En revanche, les dérivés 5i et 5j étaient les moins efficaces parmi les molécules synthétisées.

Ces résultats suggèrent que le composé 5a pourrait être considéré comme un candidat potentiel pour le développement d'inhibiteurs sélectifs de la tyrosinase, avec des applications potentielles dans l'éclaircissement de la peau et le traitement du mélanome malin, tout en présentant des effets secondaires réduits.

En 2023, et al. [9] ont publié leur travail «**Anti cancer therapeutic potential of benzofuran scaffolds**», ils ont synthétisé des dérivés de benzofurane et des hybrides de

dihydrobenzofurane pour évaluer leur activité anticancéreuse. En particulier, des composés dérivés de benzofurane ont été inventés, synthétisés et évalués pour leur inhibition in vitro de la lignée cellulaire de leucémie humaine MOLM-13.

Ces composés ont montré des effets d'inhibition modérés à élevés contre MOLM-13 à l'échelle nanomolaire, avec des valeurs de IC₅₀ allant de 0,3 à 700 nM. Certains dérivés se sont révélés particulièrement prometteurs, avec des valeurs de CI₅₀ aussi basses que 0,3 nM, suggérant un fort potentiel pour le développement de ces composés en tant qu'agents anticancéreux (**figure 8**).

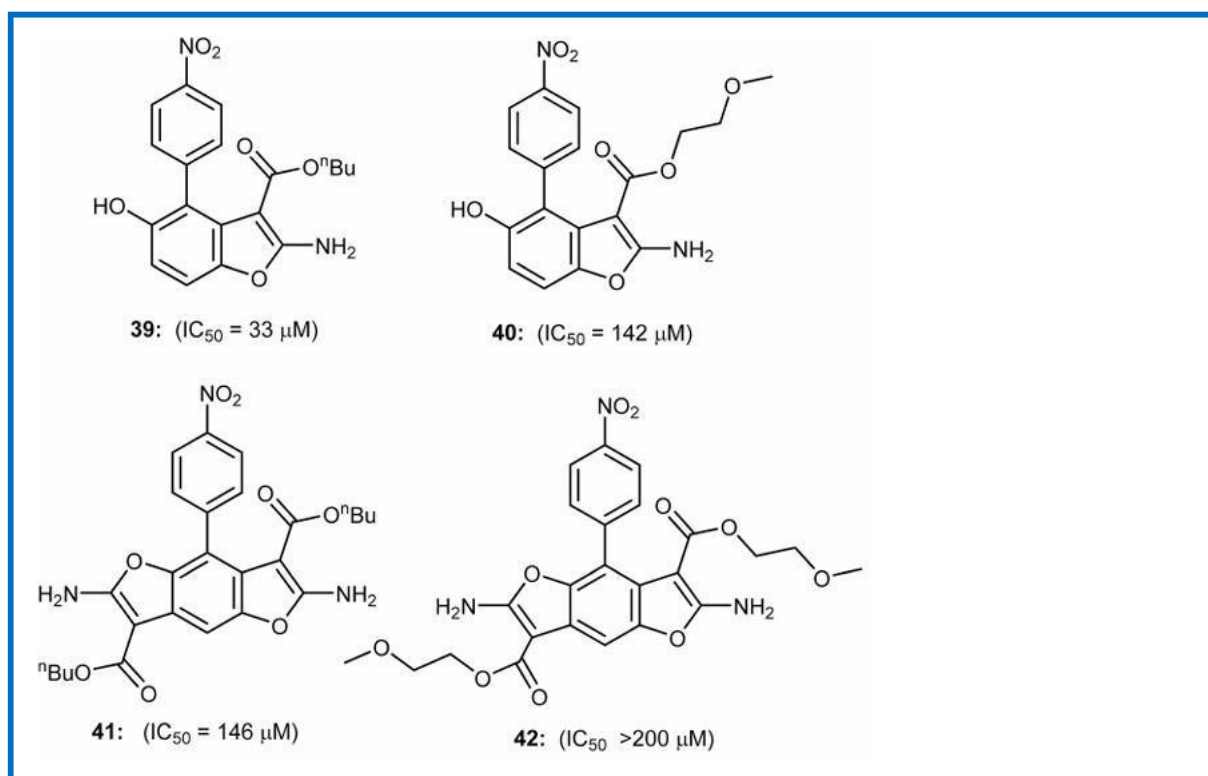


Figure 8: Les structures des 2-aminobenzofuranes 39 et 40, ainsi que des benzodifuranes 41 et 42.

Ces résultats suggèrent que les dérivés de benzofurane (**figure 9**) pourraient être des candidats intéressants pour le développement de nouveaux agents anticancéreux.

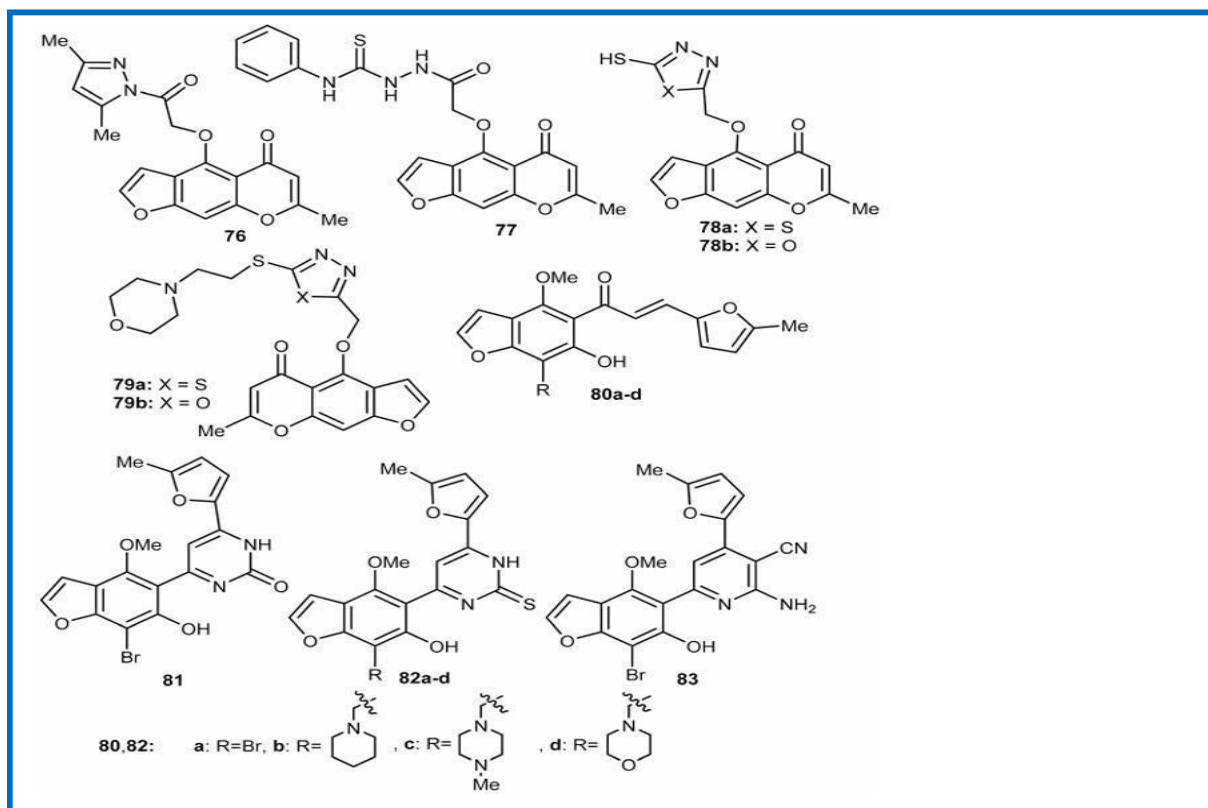


Figure9: Structure des dérivés du benzofuranes 76-83.

Références Bibliographiques

- [1]. Ati, Fella., Chergui, Ahmed; Aboul-Enein, Hassan Y. PhD, DSc, Maouche, Boubekeur (2018). Antioxidant activity of some khellin derivatives a density functional theory study. *Egyptian Pharmaceutical Journal* 20, n° 3(mars 2018): 2128 , *doi*: 10.4103/ejo.ejo_31_17
- [2]. Yuhang, Miao., Hu, Yuheng., Jie, Yang., Liu, Teng., Jie, Sun., Xiao-Jing, Wang. (2019). Natural source, bioactivity and synthesis of benzofuran derivatives. *RSC Advances Journal of Nanoanalysis* 4, n° 1 (avril2019), *doi*: 10.1039/C9RA04917G.
- [3]. Yaxuan Shang, Huakang Zhou, Xiangzhou Li, Jun Zhou and Kai Chen. (2019).Theoretical studies on the antioxidant activity of viniferifuran. *New Journal of Chemistry* 28, n° 1 (janvier 2019), *doi*: 10.1039/C9NJ02735A
- [4]. S. Boudergua a, M. Allouia,b, S. Belaidi , M. Mogren Al Mogren c, U. A. AbdEllatif Ibrahim c, M. Hochlaf b, QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives.. *CumhuriyetScience Journal* 41, n° 4 (29 décembre 2020).
- [5]. Phan, Thi, Thuy., Nguyen, Van, Trang. Antioxidation of 2-phenylbenzofuran derivatives: structural-electronic effects and mechanisms. *RSC Advances, International Journal of Corrosion and Scale Inhibition* 10, n° 3 (22 septembre2021)
- [6]. Nguyen, Van, Trang., Phan, Thi, Thuy., Dinh, Thi, Mai, Thanh. Benzofuran– stilbene hybrid compounds: an antioxidant assessment – a DFT study. *RSC Advances*, *doi*: 10.1039/D1RA01076J. *Journal of Communicable Diseases* 53, n°03 (30 septembre 2021): 181-85.
- [7]. Joviana, Farhat., Lara, Alzyoud., Mohammad, AlWahsh., Basem, Al-Omari. (2022). Structure–Activity Relationship of Benzofuran Derivatives with Potential Anticancer Activity. *Cancers*, *doi*: 10.3390/cancers14092196.
- [8]. Alibay, Irfan., Ameer, Fawad, Zahoor., Shagufta, Kamal., Mubashir, Hassan., Andrzej, Kloczkowski. (2022). Ultrasonic-Assisted Synthesis of Benzofuran Appended Oxadiazole Molecules as Tyrosinase Inhibitors: Mechanistic Approach through Enzyme Inhibition, Molecular Docking, Chemoinformatics, ADMET and Drug-Likeness Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, *doi*: 10.3390/ijms231810979.

[9]. Ashraf, A., Abbas., Kamal, M., Dawood. (2023). Anticancer therapeutic potential of benzofuran scaffolds. RSC Advances ACS Omega 5, n° 39 (6 octobre 2020): 25467-75., doi: 10.1039/d3ra01383a.

Chapitre III

Résultats et Discussion

Introduction

Etant donné que les dommages causés par la propagation des radicaux libres dans l'organisme, entraînant de nombreuses maladies plus ou moins graves, l'activité antioxydante est devenue l'un des domaines biologiques les plus étudiés ces dernières années.

Les dérivés du benzofurane, en tant que composés chimiques ayant des structures uniques, suscitent un intérêt croissant dans la recherche biomédicale, notamment en ce qui concerne leur activité antioxydante. Ces composés présentent un potentiel important dans la lutte contre le stress oxydatif, qui est impliqué dans le développement de diverses pathologies humaines telles que le cancer, les maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives.

Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de l'activité antioxydante des dérivés du benzofurane, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir cette connaissance et concevoir de nouveaux dérivés plus efficaces [1].

Les méthodes QSAR constituent un domaine de recherche de grande importance dans le domaine de la chimie physique. L'objectif est de créer une relation ou une équation mathématique qui relie les descripteurs structurels d'une série de composés étudiés à leur activité biologique.

Ces méthodes ont conduit à de nouvelles avancées dans la compréhension des données biologiques en utilisant des descripteurs simples et spécifiques.

Boudergua et al. ont étudié l'activité antioxydante de quinze dérivés de benzofurane en utilisant la modélisation QSAR. Ils ont élaboré un modèle statistiquement acceptable ($R^2=0.68$) avec six descripteurs [2]. Cependant les descripteurs contenus dans leur modèle ne peuvent pas expliquer le mécanisme de l'activité antioxydante de cette série de benzofurane. En plus la stabilité de ce modèle n'a pas été étudiée.

Par conséquent, l'objectif de notre étude est de mener une étude computationnelle afin de :

- Étudier l'activité antioxydante des dérivés du benzofurane et estimer les mécanismes favorisés en utilisant des descripteurs thermo-chimiques.
- Elaborer un modèle QSAR pour expliquer et prédire l'activité antioxydante de cette série de benzofurane [2] en utilisant des descripteurs adéquats et pertinents qui sont capables de refléter le mécanisme avec lequel ces composés exercent leur activité antioxydante.
- Déterminer les propriétés de druglikeness des dérivés du benzofurane

III.1 Méthodologie de calcul :

Le logiciel Gaussian 09 a été employé dans cette étude pour tous les calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Tous les calculs, ont été effectués à l'aide de la fonctionnelle M05-2X et la base 6-311+G (d,p). Des calculs de fréquence ont été effectués au même niveau théorique pour caractériser les points stationnaires obtenus et simuler l'environnement physiologique polaire.

- L'optimisation des géométries et le calcul de fréquences pour les molécules ont été effectués à l'aide du programme Gaussian G09.
- Les géométries des composés étudiés, y compris les formes neutres, les radicaux et les anions ont été optimisées dans la phase gazeuse en utilisant la méthode M052X/6-311++G (d,p), et les calculs de vibrations ont été effectués au même niveau de calcul. Pour s'assurer l'obtention des points stationnaires.
- L'effet du solvant a été considéré en utilisant le modèle de solvation SMD (Solvation model based on density).
- La détermination des descripteurs moléculaires liés aux règles de DrugLikeness (Lipinski, Veber et Ghose) a été réalisée à l'aide du serveur web ADMETlab [3].

La fonctionnelle M052X

La fonctionnelle M052X, développée par Truhlar et ses collègues, est une fonctionnelle hybride à longue distance appartenant à la famille des fonctionnelles de densité utilisées en chimie théorique pour évaluer les caractéristiques électroniques des systèmes moléculaires.

Cette méthode a été choisie en raison de ses excellentes performances dans l'optimisation des géométries, la compréhension de la cinétique, de la **thermochimie** et des interactions non covalentes.

La fonctionnelle M052X est une méthode de calcul en chimie quantique utilisée dans le domaine de la chimie computationnelle pour étudier les structures électroniques et les propriétés des molécules. Elle fait partie de la famille des fonctionnelles de type hybride, qui combinent des éléments de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec des corrections de type Hartree-Fock.

La fonctionnelle M052X incorpore une composante de corrélation non locale, ce qui la rend adaptée à la modélisation d'une large gamme de systèmes moléculaires, y compris ceux impliquant des interactions faibles. Elle est souvent utilisée pour prédire avec précision les géométries moléculaires, les énergies d'ionisation, les affinités électroniques et d'autres propriétés chimiques.

Cette fonctionnelle a été développée pour améliorer la précision par rapport aux méthodes DFT standard, en tenant compte des effets de corrélation électronique supplémentaires. Elle est largement utilisée dans la communauté de la recherche en chimie théorique pour étudier des systèmes de taille moyenne à grande [4].

Le modèle de solvation SMD

Le modèle SMD (Solvation Model based on Density) est une approche de modélisation où le "D" fait référence à la densité. Cela indique que la densité électronique totale du soluté est utilisée, sans définir de charges atomiques partielles. Le terme "Continuum" signifie que le solvant n'est pas représenté explicitement, mais plutôt comme un milieu diélectrique avec une tension de surface à l'interface entre le soluté et le solvant [5].

III. 2 Etude théorique et thermochimique du pouvoir antioxydant des dérivés de benzofurane:

2.1. Les mécanismes d'action antioxydante

- Les trois mécanismes considérés dans notre étude sont :
 - ❖ **Mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer) :**

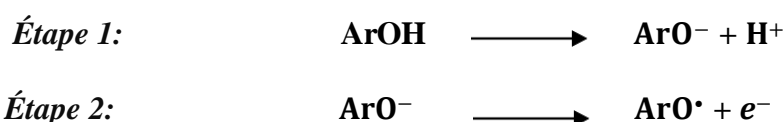
Le mécanisme HAT (Transfert d'Atome d'Hydrogène) se déroule en une seule étape. Dans ce processus, le radical libre est responsable de l'abstraction d'un atome d'hydrogène présent sur la molécule antioxydante. Par conséquent, l'enthalpie de dissociation des liaisons (BDE) correspondant aux liaisons O-H des antioxydants phénoliques indique leur capacité à transférer un atome d'hydrogène vers un radical libre. Les composés présentant une forte activité antioxydante ont généralement des valeurs de BDE faibles, ce qui signifie que la dissociation de la liaison O-H est plus aisée, facilitant ainsi leur interaction avec les radicaux libres [6].



❖ Mécanisme SPLET (Single Electron Transfer -Proton Transfer):

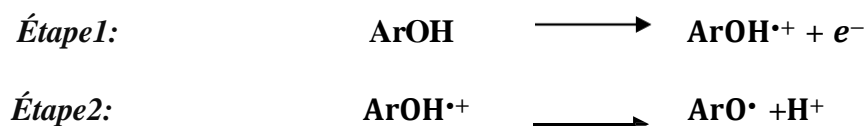
Le mécanisme SPLET (Transfert d'Électron couplé au Transfert de Proton) se déroule en deux étapes distinctes. La première étape consiste en la déprotonation du composé phénolique, processus quantifié par l'affinité protonique (PA). Lors de la deuxième étape, il y a un transfert d'électrons de l'anion phénoxyde vers le radical libre, conduisant à la formation du radical phénoxyde. Cette seconde étape est bien décrite par l'enthalpie de transfert d'électron (ETE) [6].

Les deux étapes peuvent être représentées comme suit :



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

Le mécanisme SET-PT (Transfert d'Électron suivi d'un Transfert de Proton) se déroule en deux étapes élégantes. Dans un premier temps, le radical cation aryloxyle prend naissance par le transfert gracieux d'électrons de l'antioxydant vers le radical libre. Puis, dans un second temps, ce radical cation se déprotone avec distinction, engendrant ainsi le radical aryloxyle tant convoité. Par conséquent, les potentiels d'ionisation adiabatique (IP) et les enthalpies de dissociation des protons O-H (PDE) nous offrent un aperçu délicat de l'énergie sous-tendant ce processus raffiné.



Les grandeurs BDE, IP, PDE, PA et ETE ont été calculées avec en phase gazeuse ainsi que dans l'eau, à la température de 298,15 K, selon les expressions suivantes :

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

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

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

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

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

Les enthalpies standards de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron, des solvants ont été extraites de la littérature [7]. Les enthalpies de solvation standards, ont ensuite été estimées en utilisant les équations suivantes [8, 9] :

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

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

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

Tableau 1: Enthalpies standards de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron,

	Gaz	Les enthalpies de solvation
		Water $\epsilon = 78.35$
H(atome H) kJ/mol	-1306,6	-4
H (électron) kJ/mol	3,146	-77,5
H (proton) kJ/mol	6,197	-1055,7

Analyse statistique

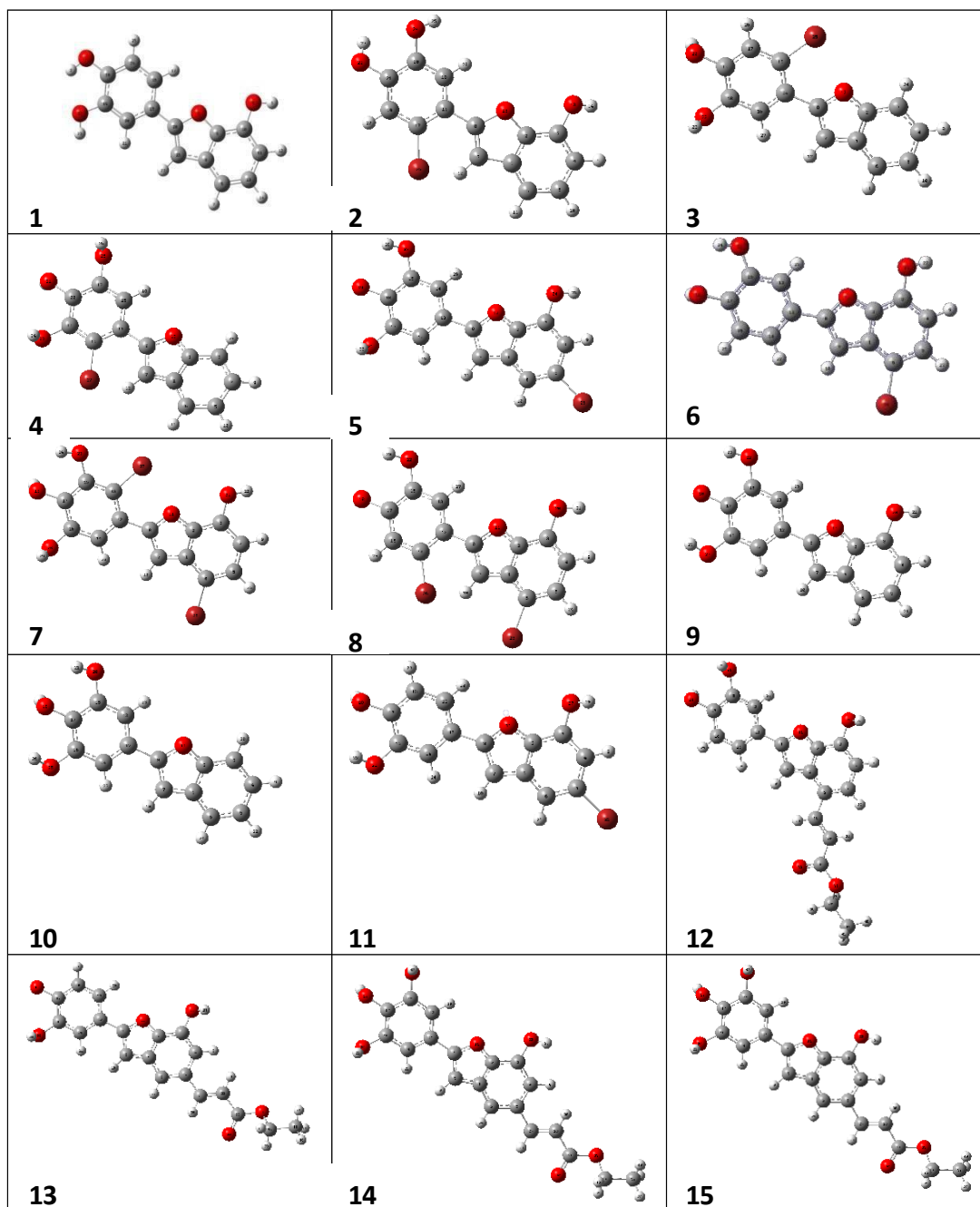
Des modèles QSAR ont été élaborés en utilisant les méthodes de régression SLR et MLR sur le programme MINITAB VERSION 17 [10].

L'activité antioxydante quantifiée par pIC50 est prise comme variable dépendante alors que les descripteurs thermochimiques calculés en phase gaz et en phase aqueuse sont les variables indépendantes.

Résultats et discussion

Les structures des quinze benzofuranes [2] de la base de données sont données dans le tableau 2

Tableau 2: Structures des benzofuranes étudiés



Les valeurs de l'activité antioxydante exprimées en IC_{50} [2] sont regroupées dans le tableau 3.

Ces valeurs sont ensuite converties en mol/ ensuite en pIC_{50} (activité antioxydante).

Tableau 3: Valeurs expérimentales de la concentration inhibitrice IC_{50} des benzofuranes

Moécule	IC_{50} (μM)	$IC_{50}(M)$	pIC_{50}
1	18,6	0,0000185	4.733
2	20,6	0,0000206	4.686
3	33,8	0,0000338	4.471
4	18,0	0,0000180	4.745
5	14,6	0,0000146	4.836
6	18,4	0,0000184	4.735
7	19,4	0,0000194	4.712
8	7,8	0,0000078	5.108
9	12,8	0,0000128	4.893
10	10,8	0,0000108	4.967
11	28,6	0,0000286	4.544
12	16,8	0,0000168	4.775
13	25,4	0,0000254	4.595
14	11,7	0,0000117	4.932
15	26,2	0,0000262	4.582

Etude de l'activité antioxydante des benzofuranes en phase gazeuse

1- Calcul des descripteurs thermochimiques

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

Molécule	HAT	SPLET			SET-PT		
	BDE (kCal/mol)	PA (kCal/mol)	ETE (kCal/mol)	PA+ETE (kCal/mol)	IP (kCal/mol)	PDE (kCal/mol)	IP+PDE (kCal/mol)
1	78.12	329.66	62.97	392.63	168.97	223.66	392.63
2	79.04	325.34	68.21	393.54	173.98	219.57	393.54
3	79.18	324.49	69.19	393.68	174.46	219.22	393.68
4	80.03	328.03	66.51	394.54	173.85	220.69	394.54
5	78.87	329.63	63.75	393.37	173.58	219.80	393.37
6	76.15	324.60	66.06	390.66	172.12	218.54	390.66
7	80.62	323.07	72.05	395.12	176.54	218.58	395.12
8	78.32	319.58	73.25	392.83	175.83	217.00	392.83
9	78.84	333.40	59.95	393.35	169.92	223.43	393.35
10	78.71	332.67	60.55	393.21	170.41	222.81	393.21
11	78.52	327.49	65.54	393.03	173.23	219.80	393.03
12	80.15	331.13	63.52	394.65	168.47	226.18	394.65
13	78.47	327.36	65.61	392.97	171.02	221.95	392.97
14	78.69	329.56	63.64	393.20	171.52	221.68	393.20
15	78.06	320.38	72.19	392.57	170.14	222.43	392.57

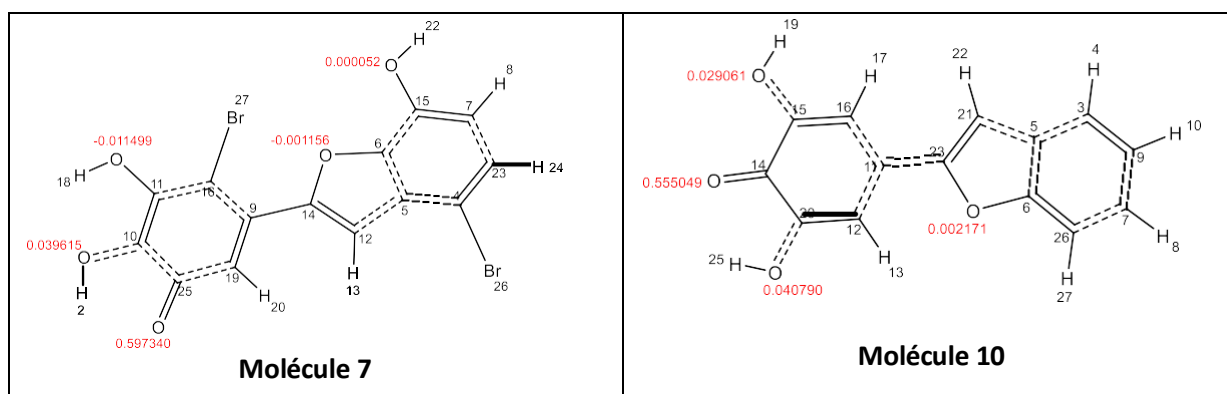
D'après les résultats obtenus en phase gazeuse, il s'avère que le mécanisme HAT est le plus favorisé thermodynamiquement, parce que **le tableau 3** montre que les valeurs BDE sont inférieures aux celles du PA et IP les premières étapes des mécanismes SPLET et SET-PT respectivement.

Densité de spin

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) se caractérisent par la densité de spin élevée (proche de 1) de l'atome d'oxygène et sont classées comme radicaux libres nocifs et dangereux. L'étude de la distribution de la densité de spin a été réalisée afin de rationaliser la faible réactivité (c'est-à-dire la haute stabilité) des radicaux benzofuranes générés. Les valeurs de la densité de spin sur l'atome d'oxygène du radical possédant la plus faible valeur de la BDE sont données dans le **tableau 4**. Elles révèlent que la densité de spin est inférieure à 1 ce qui indique qu'elle n'est pas localisée sur l'atome d'oxygène actif mais distribuée sur l'ensemble de la molécule, indiquant une grande stabilité des radicaux formés suite à la délocalisation de la densité de spin.

Tableau 4: Densité de spin des radicaux benzofuranes les plus stables

<i>N molécule</i>	<i>Densité de spin</i>
1	0.581
2	0.362
3	0.586
4	0.565
5	0.319
6	0.552
7	0.597
8	0.563
9	0.556
10	0.555
11	0.586
12	0.615
13	0.584
14	0.559
15	0.562



Les densités de spin dans la phase gazeuse des composés étudiés sont faibles, elles sont toutes inférieures à 0,6 et elles sont inférieures aux densités de spin des radicaux libres HOO•(0,78) et OH•(1,02) obtenus avec le même niveau de calcul (M052X/6-31++G(d,p)). Cela signifie que les radicaux formés sont stables et les molécules neutres peuvent être considérées comme de bons antioxydants.

2- Etude QSAR en utilisant les descripteurs calculés en phase gazeuse

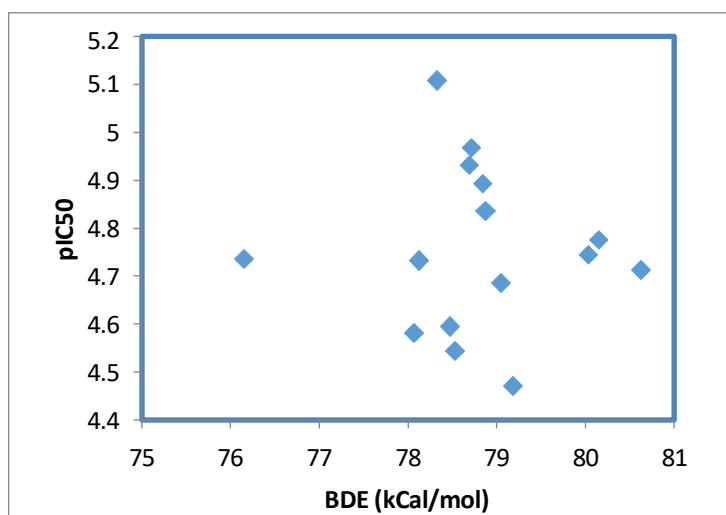


Figure 1: Variation de l'activité antioxydante en fonction de la BDE

Il s'avère que la BDE ne peut pas expliquer l'activité antioxydante de toute la base de données parce que cette dernière contient des structures différentes (présence/absence du brome, nombre de OH et le type de substituants), pour cette raison les composés étudiés sont répartis en deux séries : l'ensemble 1, regroupe les composés contenant le brome (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11) alors que dans l'ensemble 2, les composés sans brome (1, 9, 10, 12, 13, 14, 15)

❖ *Modèle QSAR avec la sous-série avec Br*

Modèle #1	R ²	SD	F
$pIC_{50} = 55.97 - 0.649 * BDE$	92.02%	0,078	34.59

Tableau 5: Coefficients, erreur sur les coefficients, T-test et p-value pour le modèle #1

	<i>Coef</i>	<i>SE.Coeff</i>	<i>T-Value</i>	<i>P-Value</i>
<i>Constante</i>	<i>55.970</i>	<i>8,700</i>	<i>6.430</i>	<i>0,008</i>
<i>BDE(kCal/mol)</i>	<i>-0,649</i>	<i>0,110</i>	<i>-5,880</i>	<i>0,010</i>

Les résultats du tableau 5 montrent que

- Le T-test pour chaque descripteur est supérieur à la valeur seuil (~2)
- P-value est inférieur au risque α de 5%, ce qui confirme l'existence du modèle et que la BDE peut expliquer l'activité antioxydante quantifiée par pIC_{50} .
- Le signe négatif pour le coefficient BDE indique Le pouvoir antioxydant est inversement lié à la BDE.
- Le modèle existe et peut expliquer 92% de la variation de l'activité antioxydante pIC_{50}

❖ *Modèle QSAR avec la sous-série sans Br*

<i>Modèle #2</i>	<i>R²</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>
$pIC_{50} = 13.88 - 0.1136 * BDE$	91.48%	0,029	21.48

Tableau 6: Coefficients, erreur sur les coefficients, T-test et p-value pour le modèle #2

	<i>Coef</i>	<i>SE.Coeff</i>	<i>T-Value</i>	<i>P-Value</i>
<i>Constante</i>	<i>13.88</i>	<i>1.94</i>	<i>7.16</i>	<i>0,019</i>
<i>BDE</i>	<i>-0,679</i>	<i>0,125</i>	<i>-4.64</i>	<i>0,044</i>

Les résultats du tableau 6 montrent que :

- Le T-test pour chaque descripteur est supérieur à la valeur seuil (~2)
- P-value est inférieur au risque α de 5%

- Le modèle existe et peut expliquer 91% de la variation de l'activité antioxydante pIC₅₀
- Le pouvoir antioxydant est inversement lié à la BDE.
- Le composé le plus antioxydant possède la plus faible valeur de la BDE.

Validation des modèles QSAR

- **Y-Randomisation**

Tableau 7-a: 10 premières itérations de Y-randomisation pour le modèle #1

<i>Itération</i>	R_r^2	$R_r^2_{cv}$
1	0.38%	0%
2	5.95%	0%
3	24%	0%
4	1.81%	0%
5	17.35%	0%
6	0.73%	0%
7	03%	0%
8	36%	0%
9	39%	0%
10	35%	0%

Tableau7-b: 10 premières itérations de Y-randomisation pour le modèle #2

<i>Itération</i>	R_r^2	$R_r^2_{cv}$
1	2.19%	0%
2	38%	0%
3	25%	0%
4	2.86%	0%
5	3.28%	0%
6	2.81%	0%
7	7.17%	0%
8	25%	0%
9	0.05%	0%
10	11.95%	0%

Les résultats des 10 premières itérations de l'Y-randomisation sont donnés dans le **tableau 7a, b**, il s'avère que les modèles élaborés avec les valeurs randomisées de Y ont des R_r^2

inférieur à 40%. D'autre part Roy [11] a proposé un paramètre, nommé R^2_p , pour juger que le modèle n'est pas dû à **une chance**.

$$R^2_p = (R^2 - R^2_r) \frac{1}{r} \quad (7)$$

Avec R^2_r est la valeur moyenne des R^2_r des modèles obtenus avec l'activité randomisée.

Ce paramètre doit être supérieur à 0,5 (50%).

Pour les modèles QSAR #1, #2, la valeur de ce paramètre $R^2_p = 0.72, 0.85$ respectivement ce résultat indique que ces modèles existent réellement et ils n'ont pas dû à une chance.

D'après les résultats de la validation interne on peut conclure que ces modèles sont **stables** et possèdent des pouvoirs **explicatifs très acceptables**.

II- Etude de l'activité antioxydante des benzofuranes en phase aqueuse

1- Calcul des descripteurs thermochimiques

Tableau 8: Descripteurs thermochimiques en phase aqueuse

Molécule	HAT	SPLET			SET-PT		
	BDE (kCal/mol)	PA (kCal/mol)	ETE (kCal/mol)	PA+ETE (kCal/mol)	IP (kCal/mol)	PDE (kCal/mol)	IP+PDE (kCal/mol)
1	84.07	35.61	95.87	131.48	114.85	16.63	131.48
2	85.26	34.16	98.51	132.67	119.78	12.89	132.67
3	85.02	34.17	98.26	132.43	119.08	13.35	132.43
4	80.53	32.40	95.55	127.94	120.41	7.54	127.94
5	79.09	34.48	92.02	126.50	116.99	9.51	126.50
6	80.75	33.57	94.59	128.16	115.94	12.22	128.16
7	86.12	33.85	99.67	133.53	122.02	11.50	133.53
8	84.10	31.95	99.56	131.51	122.94	8.57	131.51
9	78.27	34.68	91.00	125.68	115.05	10.63	125.68
10	78.83	35.35	90.89	126.24	135.24	-9.00	126.24
11	84.92	35.39	96.94	132.33	117.68	14.65	132.33
12	82.18	36.81	92.78	129.59	115.61	13.98	129.59
13	84.17	35.48	96.11	131.58	116.19	15.40	131.58
14	78.86	34.60	91.67	126.27	116.30	9.98	126.27
15	83.99	31.57	99.83	131.40	116.81	14.59	131.40

L'analyse des résultats donnés dans le tableau indique que :

- ✓ les valeurs de PA sont inférieures aux valeurs de BDE et IP dans l'eau ce qui indique que SPLET est le chemin de réaction le plus favorisé dans le milieu polaire représenté par le solvant eau.
- ✓ Nous notons que les valeurs IP sont remarquablement supérieures aux valeurs BDE et PA, ce qui indique que le mécanisme SET-PT est défavorisé dans la phase gazeuse et dans la phase aqueuse.

2- Etude QSAR en utilisant les descripteurs calculés en phase aqueuse

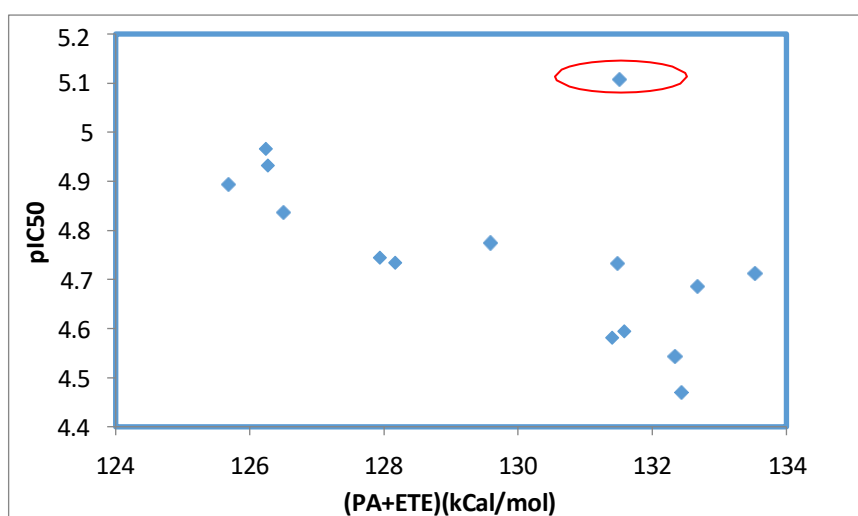


Figure 2: Variation de l'activité antioxydante en fonction de (PA+ETE)

Modèle QSAR pour toute la base de données

Modèle #3	R ²	SD	F
$pIC_{50} = 11.21 - 0.050 * (PA+ETE)$	78%	0.074	39.01

Tableau: 9 Coefficients, erreur sur les coefficients, T-test et p-value pour le modèle #3

	Coef	SE.Coeff	T-Value	P-Value
Constant	11.54	1.03	11.22	0.000
PA+ETE	-0.04613	0.00795	-5.80	0.000

❖ *Modèle QSAR avec la sous-série avec Br*

Modèle #4	R ²	SD	F
$pIC_{50} = 10.06 - 0.041*(PA+ETE)$	70.75%	0.082	9.68

Tableau 10: Coefficients, erreur sur les coefficients, T-test et p-value pour le modèle #4

	Coef	SE.Coeff	T-Value	P-Value
Constante	10.06	1.730	5,800	0,010
(PA+ETE)	-0,04	0,013	-3.110	0,012

❖ *Modèle QSAR avec la sous-série sans Br*

Modèle #5	R ²	SD	F
$pIC_{50} = 11.60 - 0.053*(PA+ETE)$	85.83%	0.064	30.28

Tableau 11: Coefficients, erreur sur les coefficients, T-test et p-value pour le modèle #5

	Coef	SE.Coeff	T-Value	P-Value
Constante	11.60	1,240	9.360	0,010
(PA+ETE)	-0,053	0,009	-5,500	0,003

Les résultats des tableaux 10 et 11 indiquent que :

- Le T-test pour chaque descripteur est supérieur à la valeur seuil
- P-value est inférieur au risque α de 5%
- Le modèle #4 existe et peut expliquer 70.75% de la variation de l'activité antioxydante pIC_{50} .
- Le modèle #5 existe et peut expliquer 85% de la variation de l'activité antioxydante pIC_{50} .
- Le pouvoir antioxydant est inversement lié à la somme (PA+ETE).
- Le composé le plus antioxydant possède la plus faible valeur de la (PA+ETE).

Validation des modèles QSAR

- Y-Randomisation

Tableau12-a: 10 premières itérations de Y-randomisation (modèle #4)

<i>Itération</i>	R_r^2	$R_r^2_{cv}$
1	13%	0.00
2	46%	0.00
3	15%	0.00
4	3%	0.00
5	12%	0.00
6	15%	0.00
7	27%	0.00
8	4%	0.00
9	8%	0.00
10	0.5%	0.00

Tableau 12-b: 10 premières itérations de Y-randomisation ((modèle #5)

<i>Itération</i>	R_r^2	$R_r^2_{cv}$
1	9%	0.00
2	38%	0.00
3	1%	0.00
4	15%	0.00
5	36%	0.00
6	34%	0.00
7	3%	0.00
8	2%	0.00
9	0%	0.00
10	1%	0.00

Les résultats des 10 premières itérations de l'Y-randomisation sont donnés dans les **tableaux 12a,b**, il s'avère que les modèles élaborés avec les valeurs randomisées de Y, ont des R_r^2 inférieur à 25%.

Pour les modèles QSAR #4, #5, la valeur de ce paramètre $R^2_p = 0.6, 0.61 > 0,5$ respectivement ce résultat indique que ces modèles existent réellement et ils **n'ont pas dû à une chance**.

D'après les résultats de la validation interne on peut conclure que ces modèles sont **stables** et possèdent des pouvoirs **explicatifs très acceptables**.

Propriétés Drug-likeness

Les propriétés Drug-likeness évaluent la probabilité qu'un produit chimique devienne un médicament oral à un niveau qualitatif. Cette approche est basée sur le calcul de certains descripteurs physicochimiques et certaines règles pour la détermination de la ressemblance avec un médicament ont été proposées. La règle des cinq de Lipinski et les règles de Veber sont fréquemment utilisées. Elles sont considérées et classées comme étant très efficaces dans la découverte de médicaments. Il s'agit de critères et non de valeurs absolues qui indiquent si une substance ressemble ou non à une drogue. Dans notre travail, nous avons évalué les paramètres Drug-likeness pour les quinze benzofuranes à l'aide du serveur **admetlab** [3]. Ces paramètres sont rapportés dans le tableau 15.

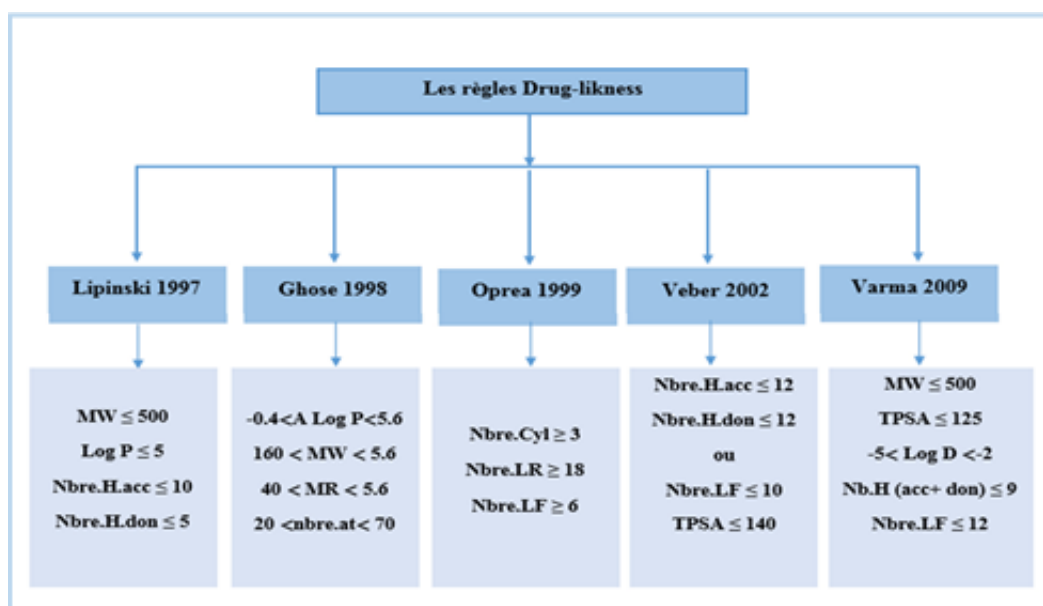


Figure3 : Les différentes règles du Drug-likeness et leurs critères.

Les SMILES des composés étudiés sont donnés dans le tableau 13 et sont utilisées pour prédire leur solubilité ainsi que leurs propriétés Drug-likeness.

Tableau 13: Représentation SMILE des benzofuranes de la base de données

Molécule	Smille
1	<chem>[H]c1c([H])c([H])c(C([H])=c2c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c3[H])c(O2)c1[O]</chem>
2	<chem>[H]c1c([H])c([H])c(C([H])=C(c2c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c2Br)O3)c3c1O[H]</chem>
3	<chem>[H]c1c([H])c([H])c2=c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c3Br)oc=2c1[H]</chem>
4	<chem>[H]c1c([H])c([H])c2=c([H])c(c3c(Br)c(O[H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc=2c1[H]</chem>
5	<chem>[H]c1c(Br)c([H])c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc2c1O[H]</chem>
6	<chem>[H]c1cc(Br)c2c([H])c(c3c([H])c([H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc2c1O[H]</chem>
7	<chem>[H]c1c([H])c(Br)c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([O])c3Br)oc2c1O[H]</chem>
8	<chem>[H]c1c(c2c(Br)c([H])c(O[H])c(O[H])c2[H])oc3c(O[H])cc([H])c(Br)c31</chem>
9	<chem>[H]c1c([H])c([H])c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc2c1O[H]</chem>
10	<chem>[H]c1c([H])c([H])c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc2c1[H]</chem>
11	<chem>[H]c1c(Br)c([H])c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c3[H])oc2c1O[H]</chem>
12	<chem>Cc1c([H])c([H])c([O])c(O[H])c1[H].[H]c2c([H])c(/C([H])=C(C(OC([H])(C([H])([H])([H])=O)/[H])c=cc2O[H]</chem>
13	<chem>[H]c1c(/C([H])=C(C(OC([H])([H])=O)\[H])c([H])c2=c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c3[H])oc=2c1O[H]</chem>
14	<chem>[H]c1c(/C([H])=C(C(OC([H])(C([H])([H])([H])=O)\[H])c([H])c2c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c(O[H])c3[H])oc2c1O[H]</chem>
15	<chem>[H]C(c([H])c1[H])c(O[H])c2c1c([H])c(c3c([H])c(O[H])c(O[H])c([H])c3/C([H])=C(C(OC([H])(C([H])([H])([H])=O)\[H])O2</chem>

Tableau 14: Solubilité des 15 benzofuranes

N molécule	Solubilité			
	Log S	S(Mg/ml)	S(Mol/l)	Classe
1	-3.71	4.74 E-02	1.96 E-04	M Soluble
2	-4.85	4.56E-03	1.42E-05	M Soluble
3	-3.60	7.72E-02	2.50E-04	Soluble
4	-3.66	7.04E-02	2.17E-04	Soluble
5	-4,91	4,15E-03	1,23E-05	M soluble
6	-4.85	4.56E-03	1.42E-05	M Soluble
7	-5.20	2.62E-03	6.30E-06	M Soluble
8	-5,56	1,09E-03	2,73E-06	M soluble
9	-4,19	1,65E-02	6,41E-05	M soluble
10	-4,65	5,42E-03	2,24E-05	M soluble
11	-4.85	4.56E-03	1.42E-05	M Soluble
12	-5,36	1,49E-03	4,38E-06	M soluble
13	-3.15	2.35E-01	7.12E-04	Soluble
14	-5,41	1,39E-03	3,89E-06	M soluble
15	-3.85	4.78E-02	1.40E-04	Soluble

Le tableau 14 montre que les quinze benzofuranes sont peu solubles ou solubles dans l'eau.

Tableau 15: Drug-likeness

Molécule	MW	MR	logp	TPSA	n.H acc	n.H don	n.Rig	Lipinski	Ghose	Weber	Egan
1	241.22	65.83	2.95	53.60	4	2	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
2	321.12	75.42	3.183	73.83	4	3	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
3	309.16	74.60	3.58	57.53	3	2	2	Oui	Oui	Oui	Oui
4	325.15	76.62	3.34	77.76	4	3	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
5	337.12	77.44	4.00	94.6	5	4	3	Oui	Oui	Oui	Oui
6	319.97	75.42	3.313	73.83	4	3	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
7	415.01	83.25	3.7	73.83	5	3	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
8	400.02	83.12	4.64	73.83	4	3	16	Oui	Oui	Oui	Oui
9	258.23	69.74	3.16	94.6	5	4	3	Oui	Oui	Oui	Oui
10	242.23	67.72	3.39	73.83	4	3	3	Oui	Oui	Oui	Oui
11	321.12	75.42	3.544	73.83	4	3	16.0	Oui	Oui	Oui	Oui
12	340.33	93.52	3.20	100.1	6	3	2	Oui	Oui	Oui	Oui
13	330.33	88.10	3.21	104.06	6	3	3	Oui	Oui	Oui	Oui
14	356.33	95.54	3.70	120.3	7	4	3	Oui	Oui	Oui	Oui
15	342.34	92.70	3.61	96.22	5	3	3	Oui	Oui	Oui	Oui

MW (MolecularWeight), MR (MolarRefractivity), TPSA "Topological Polar Surface Area" nRig : Nombre de liaisons rigides, n.H acc (nbre de liaisons H accepteur), n.H d (nbre de liaisons H donneur).

Sur la base des paramètres obtenus dans le tableau 15, les molécules étudiées répondent à tous les critères. Cela suggère qu'ils pourraient avoir un potentiel en tant que semi médicaments, car ils sont susceptibles d'être absorbés par l'organisme et de présenter une activité biologique favorable.

Conclusion

L'activité antioxydante de 15 benzofuranes a été étudiée en utilisant la modélisation QSAR et des descripteurs thermochimiques.

Dans cette étude les descripteurs qui représentent les trois mécanismes HAT, SPLET et SET-PT sont utilisés pour élaborer des modèles QSAR.

Les modèles obtenus dans cette étude sont interprétables du côté statistique et chimique car les descripteurs contenus dans ces modèles sont impliqués dans les fameux mécanismes qui règnent l'activité antioxydante.

Les modèles développés sont simples, clairs et ils ont une bonne stabilité et un grand pouvoir explicatifs.

Tous les critères Drug-likeness sont vérifiés pour toutes les molécules étudiées, ce qui suggère que ces dernières pourraient être utilisées comme semi médicaments.

Références

- [1]. Bharathi, Sharanappa, Veerapur., L.N., Netravati., H.M., Naveenakumari., K., M., Basavaraja. (2023). Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of some pyridinone bearing scaffold benzofuran as antimicrobial and antioxidant activity. *Current Chemistry Letters*, doi: 10.5267/j.ccl.2022.8.008
- [2]. S. Boudergua a, M. Allouia,b, S. Belaidi , M. Mogren Al Mogren c, U. A. AbdEllatif Ibrahim c, M. Hochlaf b, QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives.(2019).
- [3]. Admetlab, <https://admetmesh.scbdd.com>
- [4]. Steven, Stetzler., Michael, Grosskopf., Earl, Lawrence. (2022). Fast emulation of density functional theory simulations using approximate Gaussian processes.
- [5]. Bikash, Patra., Subrata, Jana., Prasanjit, Samal. (2018). Long-range corrected density functional through the density matrix expansion based semilocal exchange hole. *Physical Chemistry Chemical Physics* .
- [6]. A. V. Marenich, C. J. Cramer, et D. G. Truhlar, « Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions », *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no 18, p. 6378-6396, 2009, doi: 10.1021/jp810292n.
- [7]. G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, et N. Russo, « Antioxidant properties of several Coumarin- Chalcone hybrids from theoretical insights. », *RSC Adv.*, p. 12, 2012.
- [8]. Z. Marković, J. Tošović, D. Milenković, et S. Marković, « Revisiting the solvation enthalpies and free energies of the proton and electron in various solvents », *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1077, p. 11-17, 2016, doi: 10.1016/j.comptc.2015.09.007.
- [9]. H. Mansouri et S. M. Mekelleche, « Radical scavenging activity of hydroxycinnamic acids in polar and nonpolar solvents: A computational investigation », *J. Theor. Comput. Chem.*, vol.19, no 08, p. 2050032, 2020, doi: 10.1142/S0219633620500327.
- [10]. Minitab 17
- [11]. Kunal Roy, Indrani Mitra, Probir, Kumar Ojha, Supratik Kar, Rudra, Narayan Das, Humayun Kabr (2012). Introduction of $r_m^2(\text{rank})$ metric incorporating rank-order predictions as an additional tool for validation of QSAR/QSPR models. *Systems*. doi, 10.1016/j.chemolab.2012.06.004

Conclusion Générale

Dans ce mémoire, nous avons réalisé une étude théorique et computationnelle afin d'évaluer l'activité antioxydante de quinze benzofuranes. L'étude a été faite en deux parties, la première consiste à calculer les descripteurs thermochimique en considérant les trois mécanismes:

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

La deuxième consiste à élaborer des modèles QSAR en utilisant les descripteurs thermochimiques représentant les mécanismes HAT SPLET et SET-PT

L'activité antioxydante a été évaluée expérimentalement par le test DPPH est exprimée en IC₅₀ ensuite convertie en pIC₅₀.

Les calculs des descripteurs ont été faits dans la phase gazeuse et dans l'eau, en utilisant la fonctionnel **M05-2X**, la base **6-31++G (d, p)** et le modèle de solvatation **SMD**.

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

- ❖ Le **HAT** est le mécanisme le plus favorable thermodynamiquement dans la phase gazeuse et le toluène.
- ❖ Le mécanisme **SPLET** est le plus favorable thermodynamiquement dans l'eau

La distribution de densité de spin du composés étudiés (1-15) dans la phase gazeuse montre qu'il y a une faible concentration sur l'oxygène radicalaire ce qui indique que la densité totale est délocalisée sur tous les atomes du cycle et que les radicaux formés sont stables et la molécule neutre est un bon antioxydant.

Dans cette étude, nous avons élaboré des modèles QSAR en utilisant les descripteurs thermochimiques calculés dans la première partie de ce travail.

- ❖ Les résultats obtenus montrent que:
 - Le descripteur utilisé en phase gaz est la BDE étant donné que le mécanisme HAT est le plus favorisé dans ce milieu.
 - En phase gaz il est difficile d'obtenir un bon modèle avec toute la base données vue qu'elle est constituées de structures différentes, nombre de OH, présence ou absence du brome.
 - Deux bon modèles sont obtenus, le premier avec les structures contenant du brome et le deuxième avec les structure sans brome.

- Le descripteur utilisé en phase aqueuse est la ETE étant donné que le mécanisme SPLET est le plus favorisé dans ce milieu.
- En phase aqueuse un modèle acceptable est obtenu avec toute la base de données.
- Deux modèles très acceptables et très explicatifs sont obtenus avec les deux sous séries avec brome et sans brome.
- La stabilité et le pouvoir explicatif des modèles obtenus sont vérifiés.

Enfin, les propriétés Druglikeness montrent que les composés benzofuranes peuvent être utilisés comme semi médicament afin de renforcer le pouvoir antioxydant de l'organisme.

Comme perspectives possibles de cette étude, nous envisageons de :

- ❖ Collecter une nouvelle base de données de benzofuranes plus étendue afin de vérifier le pouvoir prédictif de nos QSAR élaborés dans les deux phases.
- ❖ Effectuer un docking moléculaire avec les récepteurs responsables de l'activité antioxydante.

ملخص

الإجهاد التأكسدي هو سبب للعديد من الأمراض، مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض العصبية، مما يبرر توجع العديد من المركبات (ROS) التأثيرات المفيدة لمضادات الأكسدة كحماة فعالة ضد الآثار الضارة لأنواع الأكسجين التفاعلية الحلقية غير المتجانسة في العديد من الأدوية وتوفر أساساً هاماً لأبحاث الكيمياء الطبية. ومن بين هذه المركبات الحلقية غير المتجانسة المكتشفة هو البنزوفوران. الهدف من هذه الدراسة هو دراسة نشاط مضادات الأكسدة لعشرة مركبات بنزوفوران باستخدام طريقة QSAR و SET-PT و HAT والواصفات الكيميائية الحرارية التي تمثل آليات QSAR.

، ونموذج الذوبان +G(d,p)، وأساس M05-2X31-6 تم إجراء الحسابات الوصفية في الطور الغازي وفي الماء، باستخدام الدالة تم الحصول على نموذجين مقبولين للغاية وتفسيريين للغاية في الطور الغازي وفي الطور المائي باستخدام الواصفات المناسبة SMD. التي تمثل آليات نشاط مضادات الأكسدة. أظهر التحقق الداخلي من هذه النماذج أنها مستقرة وتفسيرية.

تظهر الخصائص الشبيهة بالأدوية أنه يمكن استخدام مركبات البنزوفوران كأشياء دوائية لتعزيز قوة مضادات الأكسدة في الجسم.

Résumé

Le stress oxydatif est à l'origine de plusieurs maladies, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, ce qui justifie les effets bénéfiques des antioxydants comme protecteurs efficaces contre les effets nocifs des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Plusieurs composés hétérocycliques se trouvent dans de nombreux médicaments et constituent une base essentielle pour la recherche en chimie médicinale. Parmi ces composés hétérocycliques découverts se trouve le benzofurane. L'objectif de cette étude est d'étudier l'activité antioxydante de quinze benzofuranes en utilisant la méthode QSAR et des descripteurs thermochimiques représentant les mécanismes HAT, SPLET et SET-PT.

Les calculs des descripteurs ont été faits dans la phase gazeuse et dans l'eau, en utilisant la fonctionnel **M05-2X**, la base **6-31++G (d, p)** et le modèle de solvation **SMD**. Deux modèles très acceptables et très explicatifs sont obtenus en phase gaz et en phase aqueuse en utilisant des descripteurs adéquats et qui représentent les mécanismes de l'activité antioxydante. la validation interne de ces modèles a montré que ces derniers sont stables et explicatifs. Les propriétés Druglikeness montrent que les composés benzofuranes peuvent être utilisés comme semi médicament afin de renforcer le pouvoir antioxydant de l'organisme.

Abstract

Oxidative stress is the cause of several diseases, such as cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases, which justifies the beneficial effects of antioxidants as effective protectors against the harmful effects of reactive oxygen species (ROS). Several heterocyclic compounds are found in many drugs and provide an essential basis for medicinal chemistry research. Among these discovered heterocyclic compounds is benzofuran. The objective of this study is to investigate the antioxidant activity of fifteen benzofurans using the QSAR method and thermochemical descriptors representing the HAT, SPLET and SET-PT mechanisms.

The descriptor calculations were carried out in the gas phase and in water, using the M05-2X functional, the 6-31++G (d, p) basis and the SMD solvation model. Two very acceptable and very explanatory models are obtained in the gas phase and in the aqueous phase using appropriate descriptors which represent the mechanisms of antioxidant activity. internal validation of these models showed that they are stable and explanatory.

Druglikeness properties show that benzofuran compounds can be used as a semi-drug to strengthen the antioxidant power of the body.