



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER

Filière : **Chimie**

Option : Chimie Théorique et Modélisation

Par :

M^{elle} MELLOUK Nour El Houda

Sur le thème

ETUDE DFT DE L'EFFET DE SUBSTITUANTS SUR LE POUVOIR ANTI-OXYDANT DES ANALOGUES DE LA VITAMINE E

Soutenu publiquement le 19 Juin 2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr CHARIF Imad Eddine	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Président
Mme BELLIFA Khadidja	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Examinateur
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Encadreur

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M), N° 53
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

***** REMERCIEMENTS *****

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M », dirigé par Melle Latifa NEGADI, Professeur à l'Université de Tlemcen.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie quantique.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur CHARIF Imad Eddine, Maître de Conférences B à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Mme BELLIFA Khadidja, Maitre de Conférences B à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les collègues de laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » et en particulier à Monsieur El-Hadj Said Anes pour son aide précieuse.

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

A maman

A ma grand-mère

A mon défunt grand père

A mes oncles et à mes tantes

A mes collègues du laboratoire

A mes amis(es)

Au ChemClub Tlemcen

A tous ceux qui me sont chers

◦◦◦ SOMMAIRE ◦◦◦

INTRODUCTION GENERALE.....	1
Références	3
CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E	
Introduction	4
I.1. Les espèces réactives de l'oxygène ROS	4
I.1.1. Les différents types des ROS	5
I.1.1.1. Radical libre superoxyde	5
I.1.1.2. L'eau oxygénée	5
I.1.1.3. Le radical hydroxyle	6
I.1.1.4. L'oxygène singulet	6
I.1.1.5. Les radicaux organiques	7
I.1.2.6. D'autres espèces réactives de l'oxygène	7
I.2. Le stress oxydant	8
I.2.1. Oxydation des lipides	8
I.2.2. Oxydation des protéines	9
I.1.3. Oxydation de l'ADN	10
I.3. les antioxydants	11
I.3.1. Types d'antioxydants	11
I.3.1.1. Les antioxydants de synthèse	11
I.3.1.2. Les antioxydants naturels	12
I.3.1.2.1. Enzymatiques	12
I.3.1.2.2. Non enzymatiques	12
I.4. La vitamine E	13
I.4.1. Tocophérols et tocotriénols	13
I.4.2. Sources alimentaires de la vitamine E	13
I.4.3. Le α -tocophérol et son rôle	14
I.4.4. Le mécanisme HAT (hydrogen atom transfer)	15
Références du chapitre I	16
CHPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES	
Introduction	18
II.1. Méthodes de Hartree-Fock-Roothaan	18
II.1.2. Méthodes de Hartree-Fock	18
II.1.3. Méthodes de Hartree-Fock-Roothaan	19
II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	19
II.2.1. 1 ^{er} théorème de Hohenberg et Kohn	19
II.2.2. 2 ^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn	20
II.2.3. Méthode de Kohn et sham	20
II.2.4. Terme d'échange-corrélation	21
II.2.5. Fonctionnelle hybride B3LYP	22
II.2.6. Fonctionnelle méta hybride M05-2X	22
II.3. Thermodynamique statistique	23
II.3.1. Fonction de partition	23
II.3.1.1. Définition de la fonction de partition	23

II.3.1.2. Contribution de translation	25
II.3.1.3. Contribution de rotation	26
II.3.1.3.1. Rotateurs linéaires	27
II.3.1.3.1. Rotateurs non linéaires	28
II.3.1.4. Contribution de vibration	30
II.3.1.5. Contribution électronique	31
II.3.1.6. Fonction de partition globale	31
II.3.2. Importance de la fonction de partition	31
II.3.2.1. Energie moyenne (T, R, V, E)	32
II.3.2.2. Energie moyenne de translation	33
II.3.2.3. Energie moyenne de rotation	33
II.3.2.3.1. Molécule linéaire	33
II.3.2.3.2. Molécule poly-atomique non linéaire	34
II.3.2.4. Energie moyenne de vibration	34
II.3.2.5. Energie moyenne électronique	35
II.3.3. Thermochimie dans le programme Gaussian	35
Références du chapitre II	38

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Méthodologie des calculs	39
III.2. Comparaison du pouvoir antioxydant des 4 dérivés du tocophérol	40
III.2.1. En phase gazeuse	40
III.2.1.1. Etude structurale	40
III.2.1.2. Valeurs des BDE en phase gazeuse et classification	42
III.2.2. En phase lipidique	43
III.2.2.1. Etude structurale	43
III.2.2.2. Valeurs des BDE dans le toluène et classification	45
Conclusion	45
III.3. Effets de l'ortho-substitution sur le pouvoir antioxydant du α -tocophérol ...	46
III.2.1. En phase gazeuse	46
III.2.1.1. Etude structurale	46
III.2.1.2. Valeurs des BDE en phase gazeuse et classification	48
III.2.1.2. Valeurs des densités de spin en phase gazeuse.....	49
III.2.1.2. Calcul des indices de Fukui en phase gazeuse	50
III.2.2. En phase lipidique	52
III.2.2.1. Etude structurale	52
III.2.2.2. Valeurs des BDE dans le toluène et classification	54
III.2.2.2. Valeurs des densités de spin dans le toluène	55
III.2.2.2. Calcul des indices de Fukui dans le toluène	56
Conclusion	57
Références du chapitre III	58

CONCLUSION GENERALE	59
----------------------------------	----

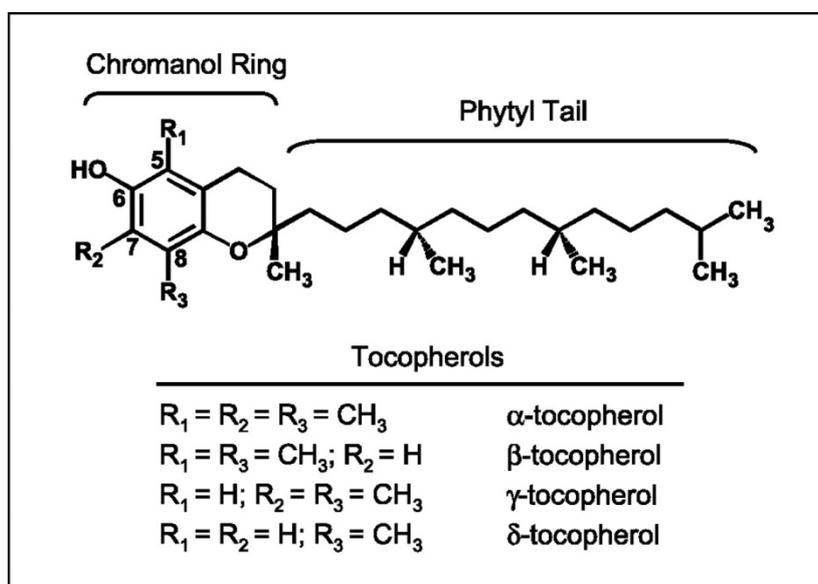
°°° Liste des abréviations °°°

ADN	Acides désoxyribonucléiques
ArOH	Antioxydants phénoliques
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BDE	Bond dissociation enthalpy
BHA	Butylhydroxyanisole
BHT	Butylhydroxytoluène
CAT	La catalase
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
GSH	Le monomère réduit du glutathion
GSSG	Le disulfure de glutathion oxydé
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HAT	Hydrogen atom transfer
HF	Hartree-Fock
HOCl	Acide hypochloride
HSP	Heat shock protein
LOO•	Radical organique
NO	Monoxyde d'azote
O ₂	Dioxygène
¹ O ₂	Oxygène singulet
O ₂ ⁻	Anion superoxyde
OH•	Radical hydroxyle
OM	Orbitale Moléculaire
ONOO•	Peroxynitrite
ROO•	Radical peroxy
ROS	Espèce réactive de l'oxygène
SOD	Superoxyde dismutases
T-OH	Tocophérol

INTRODUCTION GENERALE

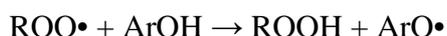
INTRODUCTION GENERALE

Le rôle des antioxydants naturels a suscité une grande attention ces dernières années car ils peuvent éviter ou au moins réduire significativement la peroxydation des lipides par les radicaux libres qui sont à l'origine d'une grande variété de désordres et de maladies [1]. En effet, si l'excès de radicaux libres n'est pas éliminé par les systèmes biologiques de défense, ils provoquent des dommages oxydatifs des composés IN VIVO comme les lipides, les protéines et l'ADN. Les différents constituants de la vitamine E sont liposolubles et représentent les antioxydants les plus importants dans le processus de neutralisation et de piégeage des radicaux libres retardant ainsi la dégradation oxydative des lipides [2-3].



Les diverses activités biologiques des dérivés naturels et synthétiques de la vitamine E sont bien connues et le composé le plus actif, biologiquement, est le α -Tocophérol qui agit comme un inhibiteur efficace de la peroxydation lipidique dans les systèmes membranaires [4].

Les antioxydants phénoliques (ArOH) inhibent l'oxydation par le transfert de leurs atome H phénoliques à un radical oxygéné réactif (ROS) conduisant ainsi à la formation d'un produit non radicalaire (ROOH) qui ne peut pas propager la réaction en chaîne [5] :



Il a été établi [6-7] que les antioxydants liposolubles peuvent jouer leurs rôles de protection via le mécanisme HAT (*Hydrogen atom transfer*) dans lequel l'atome H phénolique est transféré en une seule étape. Dans ce mécanisme, la BDE (*bond dissociation enthalpy*) est le

INTRODUCTION GENERALE

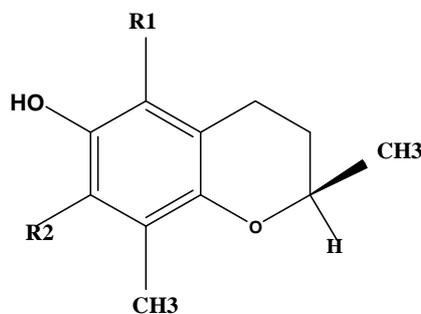
paramètre le plus important dans l'évaluation de l'action antioxydante. Une faible valeur de la BDE signifie une facilité de la dissociation de la liaison O-H phénolique et par conséquent un grand pouvoir antioxydant. Il est fort intéressant de noter que la queue (chaîne phytyle) du α -tocophérol joue un rôle secondaire dans l'activité antioxydante. Son rôle réside dans la contribution à la solubilité de ces composés dans les lipides. D'autre part, dans plusieurs études expérimentales et théoriques [6-12], la queue des tocophérols est remplacée par : l'hydrogène, le groupe méthyle ou le groupe éthyle, étant donné que cette chaîne a un effet négligeable sur la valeur de la BDE mesurée ou calculée du α -tocophérol.

Au cours de ces dernières années, un grand effort a été consenti pour la synthèse et la conception sur ordinateur de dérivés du α -tocophérol, ayant de nouvelles structures afin de développer de nouveaux antioxydants plus puissants que le α -tocophérol naturel [13-22].

Dans ce mémoire, nous nous proposons d'apporter une contribution dans cette optique en tentant d'atteindre deux objectifs majeurs. Le premier objectif est de justifier par les calculs quantiques la supériorité du α -tocophérol par rapport aux dérivés β , δ et γ .

Le second objectif consiste à analyser les effets de substituants électro-donneurs et électro-accepteurs sur le pouvoir antioxydant du α -tocophérol en utilisant les calculs quantochimiques de la BDE, des densités de spin et des indices de Fukui radicalaires.

Composé	R1	R2
1	CH ₃	CH ₃
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
3	i-Pr	i-Pr
4	t-Bu	t-Bu
5	CH ₃	NH ₂
6	NH ₂	NH ₂
7	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂
8	CHO	CHO



Le manuscrit de ce mémoire est divisé en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à des généralités sur l'activité antioxydante et la vitamine E. Dans le second chapitre, nous avons présenté, succinctement, les méthodes de calculs quantochimiques DFT pour le calcul de l'énergie électronique à T=0 K ainsi que les calculs thermo-statistiques pour le calcul de l'enthalpie à une température T et une pression P. Le troisième chapitre est consacré à la présentation et à la discussion des résultats obtenus. Le manuscrit est bouclé par une conclusion générale sur le travail effectué dans ce mémoire.

INTRODUCTION GENERALE

Références du chapitre I :

- [1] W. A. Pryor, *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, 28, 141.
- [2] E. Niki, *Free Radic. Res.* 2000, 33, 693.
- [3] X. Wang, P. J. Quinn, *Prog. Lipid Res.* **1999**, 38, 309.
- [4] G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 194.
- [5] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. Dilabio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1173.
- [6] M. Navarrete, C. Rangel, J. Espinosa-García, J. C. Corchado, *J. Chem. Theory. Comput.* **2005**, 1, 337.
- [7] D. D. M. Wayner, E. Luszyk, K. U. Ingold, P. Mulder, *J. Org. Chem.* **1986**, 61, 6430.
- [8] M. K. Nikolic, *J. Mol. Struct: (THEOCHEM)* **2007**, 818, 141.
- [9] W. Chen, J. Song, P. Guo, W. Cao, J. Bian, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5874.
- [10] M. Lucarini, P. Pederelli, G. F. Pedulli, S. Cabiddu, C. Fattuoni, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9259.
- [11] E. Klein, V. Lukes, M. Ilcin, *Chem. Phys.* **2007**, 336, 51.
- [12] A. Mohajeri, S. S. Asemani, *J. Mol. Struct: (THEOCHEM)* **2009**, 930, 15.
- [13] G. W. Burton, L. Hughes, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5950.
- [14] G. W. Burton, T. Doba, E. J. Gabe, L. Hughes, F. L. Lee, L. Prasad, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7053.
- [15] B. Robillard, K. U. Ingold, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2817.
- [16] B. Robillard, L. Hughes, M. Slaby, D. A. Lindsay, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1700.
- [17] M. Najafi, K. Haghighi Mood, M. Zahedi, E. Klein, *Comput. Theoret. Chem.* **2011**, 969, 1.
- [18] M. Najafi, M. Zahedi, E. Klein, *Comput. Theoret. Chem.* **2011**, 978, 16.
- [19] M. Najafi, E. Nazarpour, K. Haghighi Mood, M. Zahedi, E. Klein, *Comput. Theoret. Chem.* **2011**, 965, 114.
- [20] D. Shanks, R. Amorati, M. G. Fumo, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1033.
- [21] N. Al-Maharik, L. Engman, J. Malmstrom, C. H. Schiesser, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6286.
- [22] S. Ceccarelli, P. Devellis, R. Scuri, S. Zanarella, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 30, 679.

CHAPITRE I

L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE ET VITAMINE E

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

Introduction :

L'oxygène (ou dioxygène, O₂) est un gaz indispensable à la vie, apparu sur terre il y a plus de 2500 millions d'années, simultanément au développement de la photosynthèse. A l'exception de certains organismes anaérobies et aérotolérants, l'oxygène est nécessaire à tous les animaux, plantes et bactéries.

Le corps humain a besoin d'oxygène pour survivre. Les cellules utilisant l'oxygène produisent différents radicaux libres oxygénés, impliqués dans des milliers de réactions chimiques qui accompagnent l'activité métabolique cellulaire [1], comme :

- La production de médiateurs cellulaires.
- l'élimination des produits toxiques.
- la défense contre l'invasion des microbes et des virus.
- La défense contre les cellules tumorales.

Cependant, les radicaux libres peuvent intervenir dans la pathologie des maladies comme : le cancer, les maladies cardiovasculaires, le Parkinson, les cataractes, ...

I- Les espèces réactives de l'oxygène ROS :

Introduction :

Les ROS sont des molécules contenant de l'oxygène mais dont la réactivité est bien supérieure à celle de la molécule d'O₂. Ils sont des intermédiaires radicalaires très réactifs, dus à une oxydation directe des molécules en présence du dioxygène. Les ROS sont produits naturellement par notre organisme, principalement par nos cellules, lors de la transformation des nutriments en énergie (**métabolisme**), mais ils peuvent aussi provenir de sources extérieures comme le tabac, l'exposition aux UV, la pollution, le stress, ... etc.

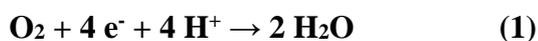
Ces ROS sont principalement des entités (atome, molécule ou ion) possédant un ou plusieurs électrons célibataires et elles sont instables.

Puisque les ROS sont instables, ils ont tendance à se stabiliser (comme tous les autres atomes) en volant un électron d'un autre atome ce qui nous ramène à des réactions en chaîne qui peuvent causer un danger au mécanisme cellulaire.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

I-1-Les différents types des ROS :

La majeure partie de l'oxygène que nous respirons subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons) conduisant à la production d'eau [2].

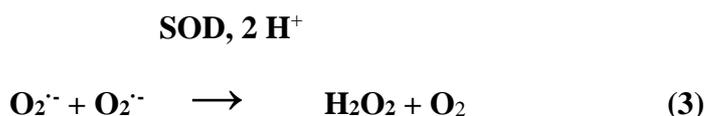


I-1.1-Radical libre superoxyde :

La réduction monoélectronique de l'oxygène conduit à la formation du radical libre superoxyde $O_2^{\cdot -}$.

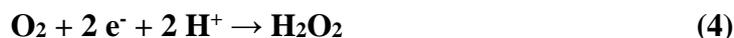


Ce radical est éliminé ou au moins maintenu à un niveau de concentration assez bas par superoxyde dismutases (SOD) qui catalysent sa disparition par dismutation (réaction (3)).

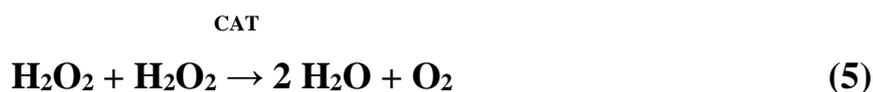


II-1.2-L'eau oxygénée :

L'eau oxygénée H_2O_2 n'est pas un radical libre mais une molécule (ayant tous ces électrons appariés). Elle résulte de la réaction (3) (dismutation) ainsi que la réduction biélectronique de l'oxygène réduction biélectronique de l'oxygène (réaction (4)).



Il est neutralisé par la catalase CAT (réaction (5)) et la glutathion peroxydases GPX (réaction (6)) [2].



Le peroxyde d'hydrogène est relativement toxique puisqu'il a la capacité de générer le radical le plus réactif $\cdot OH$.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

II-1.3-Le radical hydroxyle :

Le radical hydroxyle est formé par l'eau oxygénée en présence des cations métalliques tels que Fe^{2+} et Cu^{+} :



Le radical hydroxyle $\cdot OH$ et l'anion basique $\cdot OH^-$ sont tous deux formés au cours de la réaction de Fenton, ils sont distincts, leurs différence de réactivité est liée à leur structure électronique [2].

Le $\cdot OH$ est le dérivé oxygénée le plus réactive vu qu'il n'y a pas de réaction enzymatique qui peut l'éliminer (le neutraliser) et du faite que les globules rouges contiennent énormément de cations métalliques.

II-1.4-L'oxygène singulet :

Le 1O_2 est une **ROS** non-radicalaire (pas d' e^- célibataire), il représente une forme excité de l'oxygène [5].

Il se forme notamment au cours de la réaction bien connue de l'eau oxygénée dans l'eau de javel :



Cette réaction s'accompagne d'une très faible luminescence rouge foncé par relaxation des molécules d'oxygène singulet 1O_2 .

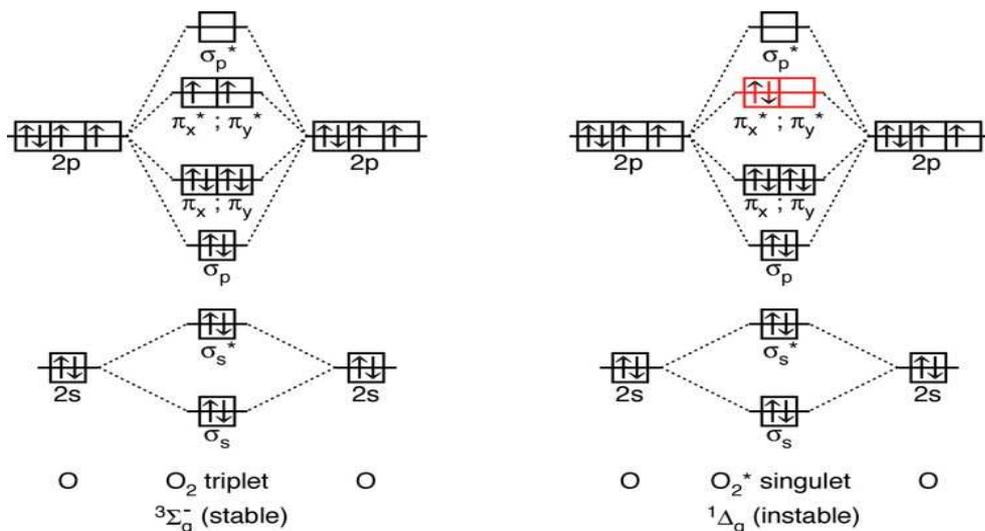


Figure 1 : les diagrammes énergétiques des dioxygènes triplet et singulet.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

II-1.5-Les radicaux organiques :

Il y'a aussi les radicaux organiques ($R\cdot$, $RO\cdot$, $RS\cdot$, $LOO\cdot$) générés à partir de ROH, RH ou RSH par l'attaque des radicaux libres primaires [6-7].

Ces entités présentent l'oxydation des molécules organiques dans notre organisme comme l'ADN, les protéines, les lipides Etc.

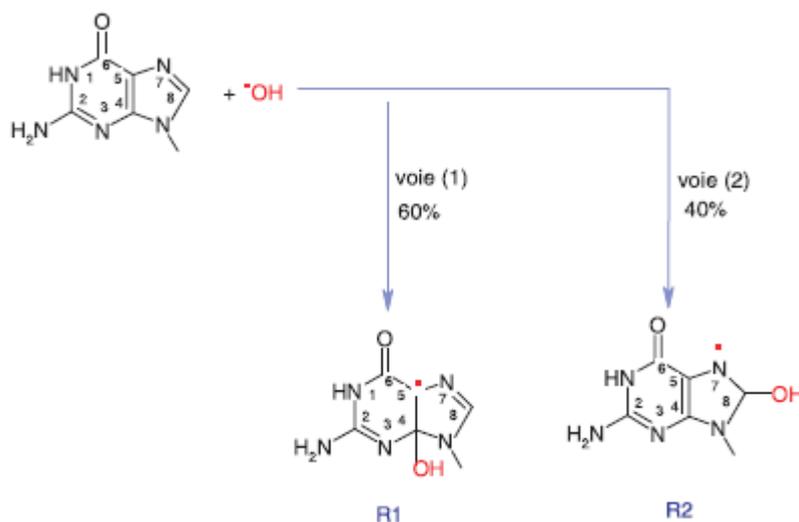


Figure 2 : formation de deux radicaux libres organiques par l'action de radical hydroxyle [2].

II-1.6- D'autres espèces réactives de l'oxygène :

En plus des radicaux libres oxygénés on a d'autres radicaux libres d'autres espèces qui rentrent dans la catégorie des espèces réactives de l'oxygène **ROS** comme [8] :

- Le monoxyde d'azote(NO).
- L'acide hypochloreux ($HClO$).
- Le peroxydinitrite ($ONOO\cdot$).

III-Le stress oxydant :

Notre organisme produit tous les jours des composées dérivées de l'oxygène appelées les radicaux libres qui sont maintenus à un bas niveau de concentration par les antioxydants absorbés par la nutrition ou par les enzymes (antioxydants). Ce phénomène nous assure un équilibre entre les antioxydants et les pro-oxydants [8]. Le stress oxydatif est le contrôle difficile d'un taux élevé de radicaux oxygénés toxiques. La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques comme : l'oxydation des lipides, de l'ADN, des protéines...

III-1-Oxydation des lipides :

Les cibles privilégiées de l'attaque radicalaire sont les lipides et leurs acides gras polyinsaturés, qui sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation, et c'est ce qu'on appelle « l'oxydation lipidique ». Elle se fait en trois étapes (initiation, propagation, et terminaison) [9].

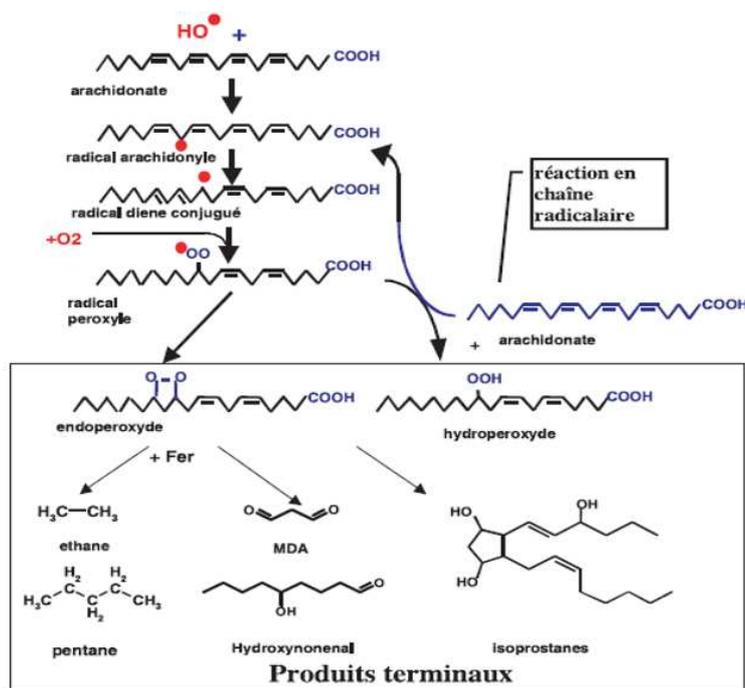


Figure 3 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [8].

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

Les hydroperoxydes sont instables donc ils vont continuer à se fragmenter par oxydation et donnent ainsi une **myriade** de réactions **secondaires** produisant ainsi des alcools, acides, aldéhydes, cétones très réactifs qui peuvent réagir sur les protéines et l'ADN [8].

III-2-Oxydation des protéines :

Les attaques radicalaires touchent aussi les protéines introduisant différentes modifications. Les réactions d'oxydation protéique sont classées en deux catégories [8] :

- Les réactions qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique.
- L'addition des produits de la peroxydation lipidique.

Ces modifications conduisent généralement à une perte de la fonction catalytique ou structurale des protéines affectées par l'introduction d'un groupe carbonyle.

Les protéines les plus menacées sont ceux qui comportent un pont sulfurique, le cas des enzymes antioxydantes et les protéines de transport (contiennent des groupements thiole SH).

Les protéines modifiées par l'oxydation sont maintenues par les protéines de choc thermique ou HSP (Heat Shock Protein) par leur action protectrice des fonctions des protéines auxquelles elles sont associées.

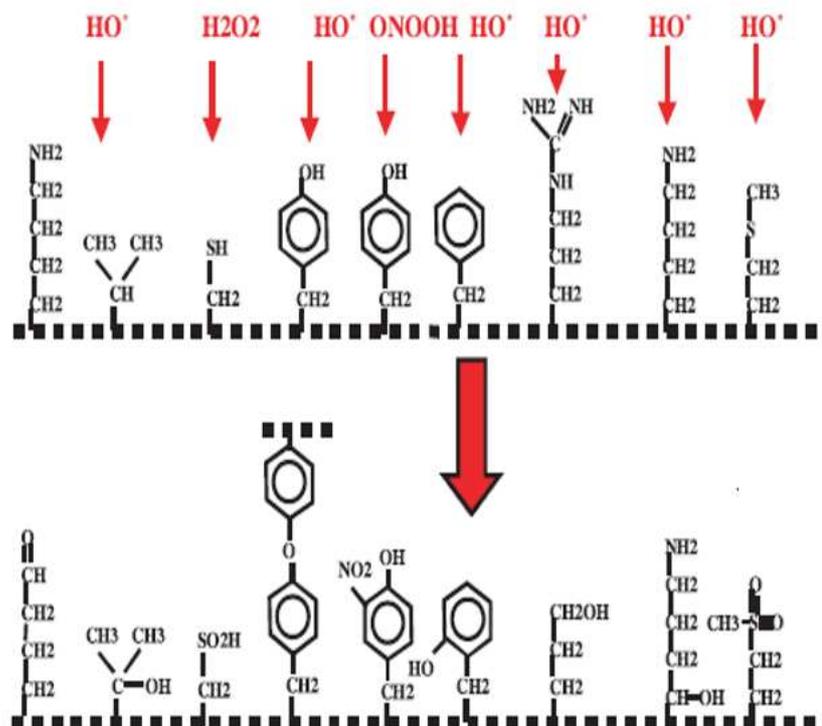


Figure 4 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire [8].

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

III-3-Oxydation de l'ADN :

Les protéines, les acides aminés et les sucres sont des constituants de l'ADN et l'ARN.

L'attaque des radicaux libres sur les protéines, les acides aminés et mêmes les sucres ramène à des attaques sur l'ADN qui est la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants. Le OH[•] entraîne cinq dommages oxydatifs principaux comme [8] :

- Les bases oxydées
- Les sites abasiques
- Des adduits intra-caténares
- Des cassures de brins et des pontages ADN-protéines

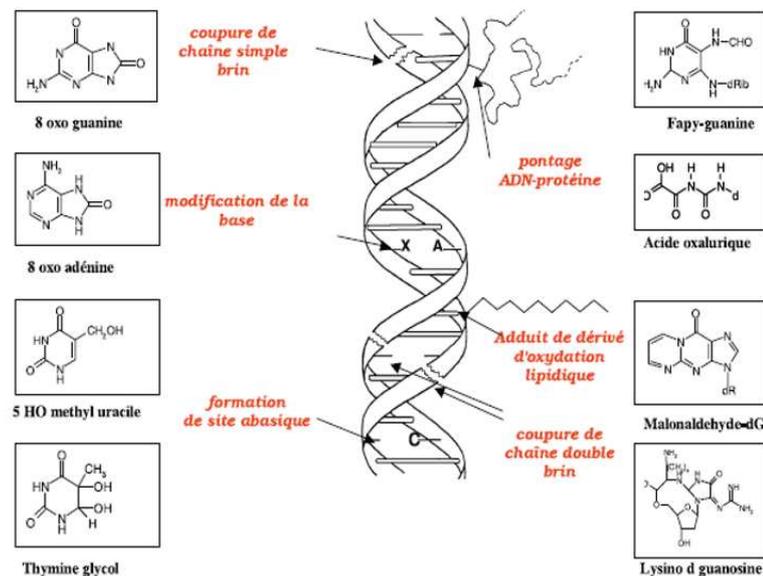


Figure 5 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules [8].

Ces dommages oxydatifs sont à la base de la formation de plusieurs tumeurs ce qui implique le développement de différents cancers. Pour cela les scientifiques ont proposé d'utiliser ces changements dus à l'oxydation comme des **marqueurs de risque** de plusieurs maladies dont le cancer et l'Alzheimer font partie [10].

IV-Les antioxydants :

Introduction :

Les systèmes de défense antioxydants forment dans l'organisme un ensemble très complexe et très coordonné et luttent contre l'activité des ROS. Ils sont multiples et complexes et comprennent soit des systèmes de prévention qui empêchent la formation des ROS soit des systèmes de réparation ou d'élimination des cibles biologiques endommagées par les ROS.

Les principaux mécanismes impliqués dans la prévention de l'activité des antioxydants consiste à

- Transformer les ROS en espèces moins toxiques.
- Empêcher l'interaction entre espèces chimiques.
- Prévenir ou réparer les lésions induites par les ROS.

Un **antioxydant** est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à l'aide de son caractère réducteur, et ainsi va neutraliser les radicaux dangereux pour notre organisme (en raison de leur pouvoir oxydant toxique en les piégeant pour former un composé radicalaire stable). Ces systèmes peuvent être soit enzymatiques soit moléculaires. Ils peuvent être d'origines endogènes ou exogènes et peuvent être des composés naturels ou synthétiques.

IV-1-Types d'antioxydants :

IV-1.1- Les antioxydants de synthèse :

Il existe de nombreux antioxydants synthétiques structurellement similaires aux antioxydants naturels (des analogues) comme [11] :

Le butylhydroxyanisole (BHA) (E320)

Le butylhydroxytoluène(BHT) (E321)

Actuellement, l'emploi des molécules anti-oxydantes de synthèse est remis en cause en raison des risques toxicologiques potentiels et de cancérisation. C'est pour cela que la législation du comité européenne a interdit l'utilisation des antioxydants de synthèse avec une concentration dépassant les 200 ppm (mg/kg) [11].

IV-1.2- Les antioxydants naturels :

Il y'a plusieurs composés phénoliques et poly-phénoliques qui agissent en tant qu'antioxydants. Ils se trouvent largement dans l'alimentation. Il existe un très grand nombre de structures d'antioxydants naturels allant de simples molécules comme les acides phénoliques à des substances polymérisées comme les tanins.

Les antioxydants d'origine naturelle sont des produits extraits de plantes et en particulier des épices comme : romarin, thym, cumin, clou de girofle, sauge et origan [12].

Les molécules actives présentes dans ces sources naturelles d'antioxydants sont soit des flavonoïdes, soit des dérivés d'acide benzoïque, soit des dérivés de l'acide cinnamique.

➤ *Enzymatiques :*

Il y a plusieurs systèmes d'enzymes qui catalysent des réactions pour neutraliser des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène. Ces enzymes comprennent :

- La superoxyde dismutase.
- Le glutathion peroxydase.
- La réductase de glutathion.
- La catalase.

Ces enzymes exigent également des **cofacteurs** tels que le sélénium, le fer, le cuivre, le zinc, et le manganèse pour l'activité catalytique optimale [8]. La consommation et l'absorption de ces minerais importants de trace peuvent diminuer avec le vieillissement.

Celles-ci forment les mécanismes de défense endogènes du fuselage pour aider à se protéger contre les dégâts radical-induits libres de cellules. Les enzymes antioxydantes – glutathion peroxydase, catalase, et superoxyde dismutase - métabolisent les clichés intermédiaires toxiques oxydants.

➤ *Non enzymatiques :*

Ces antioxydants sont des composants non synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Ces molécules vont interrompre la chaîne de réaction radicalaire.

Comme :

Les caroténoïdes, la vitamine C, l'acide urique, la vitamine E.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

IV- La vitamine E :

La vitamine E est issue d'une famille de huit molécules ayant un cycle chroman et une chaîne de 12 carbones aliphatiques, contenant trois groupements méthyle : deux au milieu et un à la fin [12].

IV.1. Tocophérols et tocotriénols :

Les tocophérols et les tocotriénols présentent une différence dans la chaîne aliphatique (la queue) qui est saturée pour les tocophérols et contient trois insaturations pour les tocotriénols avec une configuration E (trans) [13].

Les tocotriénols agissent également comme antioxydants. Ils sont facilement absorbés par la digestion mais faiblement distribués dans les tissus sanguins et rapidement éliminés par le métabolisme [13].

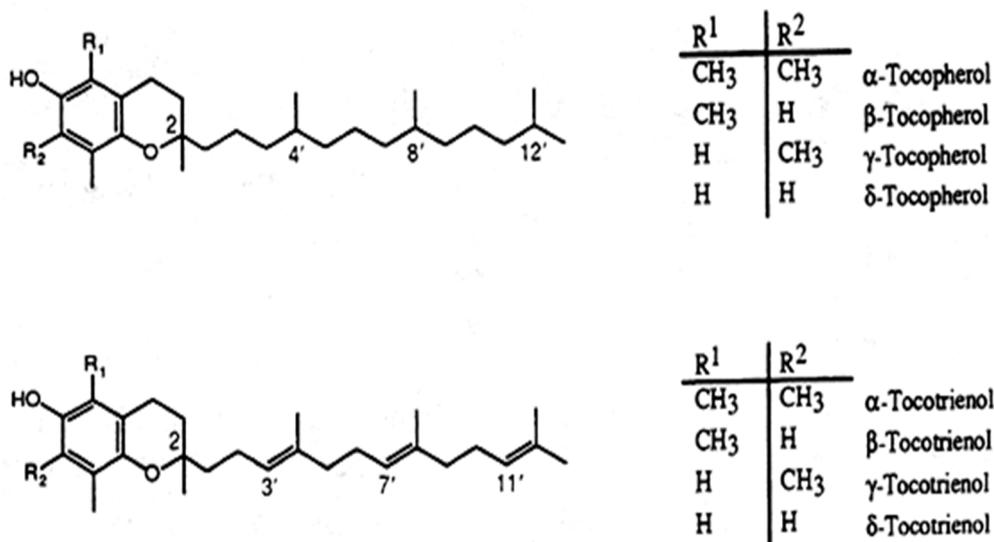


Figure 6 : Les 8 dérivées de la vitamine E.

IV.2. Sources alimentaires de la vitamine E :

La vitamine E est un micronutriment essentiel au bon fonctionnement de l'organisme humain. Les besoins journaliers pour un adulte sont estimés de 12 à 15mg [12,14].

Les principales sources de la vitamine E sont les huiles végétales et les produits dérivés de ces huiles :

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

Aliment	Proportion (dans 100 g)
Huile de tournesol	75 mg
Margarine	60mg
Huile de noisette	49mg
Graines de Tournesol	31.9mg
Huile d'olive vierge	25mg
Curry en poudre	22mg
Sauce pesto	18.3mg
Huile d'arachide	17.6mg
Huile de pépin de raisin	15.3mg
Huile de sésame	15.2mg
Amande avec peau	14.6mg
Huile de soja	13.1mg

Les tocophérols et tocotriénols sont aussi retrouvés dans les fractions lipidiques de certains produits d'origine animale comme le foie, les œufs et la matière grasse du lait, mais en faibles quantités. Quant aux légumes verts, ils en contiennent de faibles quantités.

IV.3. Le α -tocophérol et son rôle :

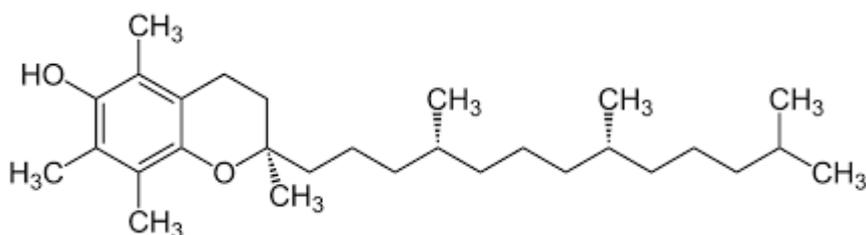


Figure 7 : La structure du α -tocophérol.

L'union internationale de chimie pure et appliquée l'UICPA (IUPAC en anglais) a nommé le α -tocophérol : 2R, 4'R, 8'R- α -tocophérol [13], à cause de la présence de trois carbones asymétriques dans le α -tocophérol ; le premier situé dans le cycle chroman, et les deux autres situés au niveau de la chaîne aliphatique.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

Le rôle primordial du α -tocophérol se résume dans la neutralisation du radical peroxy $ROO\cdot$ issu de la peroxydation lipidique plus rapidement que les acides gras polyinsaturés [15].

Ce rôle peut être renforcé par la présence de la vitamine C, car il peut réhabiliter le radical α -tocophérol formé lors de la neutralisation des ROS [16-17].

IV.4. Le mécanisme HAT (hydrogen atom transfer) :

Le α -tocophérol donne son hydrogène phénolique au radical et le transforme ainsi en un produit hydro peroxyde [15].

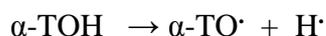


Ce type de mécanisme est appelé HAT (*hydrogen atom transfer*), le radical tocophérol est formé par le transfert d'hydrogène phénolique vers le radical $ROO\cdot$.

Le radical tocophérol formé dans la réaction précédente est incapable de continuer la réaction en chaîne à cause de sa stabilité. En réagissant avec le radical peroxy, il forme un produit inactif (non radicalaire) [15,18].



Le phénol a une capacité à donner son hydrogène qui est représenté par l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH (BDE, Bond Dissociation Energy), plus cette capacité est forte, plus la BDE du phénol est faible [7].



$$\text{BDE} = (\text{H}_{\alpha\text{-TO}\cdot} + \text{H}_{\text{H}\cdot}) - \text{H}_{\alpha\text{-TOH}}$$

Où H_x est l'enthalpie du système X à la température absolue T et à une pression de 1atm.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

Références du chapitre I :

- [1] F. Sekli-Belaidi (2011). *Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse de doctorat : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier.*
- [2] G.A. Monique, B.R. Dominique, A. Zohreh, J. Daniel, *Espèces réactives de l'oxygène, L'actualité chimique*, **2003**, P.91
- [3] K.K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai, *Circ.Res.*, **2000**, 86, P.494
- [4] B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*, 3rd ed., Oxford University Press, **1999**.
- [5] P.A. Riley; *Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionising radiation*, *INT.J.Radiat.Biol.* , **1994**, vol.65, NO. 1, 27-33.
- [6] H. Amzal (2010). *Etude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier. Thèse de doctorat: Université Mohammed V- Rabat.*
- [7] C. Boubekri (2014). *Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extrait de solanum melongena par les techniques électroniques. Thèse de doctorat : Université Mohamed Khider-Biskra.*
- [8] Alin Favier, *Le stress oxydant, L'actualité chimique*, **2003**, P108
- [9] H. Yin, L. Xu, N.A. Porter, *Free radicals lipid peroxidation: mechanisms and analysis*, *Chem.Rev.* **2011**, 111, 5944-5972.
- [10] P. Hohenberg and W. Kohn (1964). *Phys. Rev.* 136, B846.
- [11] M.H. Karray(2013). *Bioconversion enzymatique des composés phénoliques des effluents issus de l'extraction d'huile d'olive*. [en ligne]. *Thèse de doctorat. Université de SFAX.* http://www.memoireonline.com/01/14/8685/m_Bioconversion-enzymatique-des-composes-phenoliques-des-effluents-issus-de-l-extraction-d-huile-d-o24.html
- [12] Monique Seiller and Marie-Claude Martini, *Actifs et additifs en cosmétologie (3rd Edition)*, **2006**, Edition Lavoisier Tec et Doc.
- [13] Ben Best. *Vitamin E (Tocopherols and Tocotrienols)*. [en ligne]. <http://www.benbest.com/nutrceut/VitaminE.html>
- [14] K. Kline , W. Yu , B.G. Sanders, *Vitamin E and breast cancer. J Nutr.* **2004** Dec; 134(12 Suppl):3458S-3462S.
- [15] Graham W. Burton, Maret G. Traber, *Vitamin E: Antioxidant activity, Biokinetics, and Bioavailability*, *Annu.Rev.Nutr.* **1990**.10:357-82
- [16] F. Shang, M. Lu, E. Dudek, J. Reddan, A. Taylor, *Vitamin C and vitamin E restore the resistance of GSH-depleted lens cells to H2O2. Free Radic Biol Med.* **2003** Mar 1; 34(5):521-30.

CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET VITAMINE E

- [17] N. Layachi (2013). *L'effet combiné des vitamines C et E sur la toxicité du cadmuim chez les rats Wistar. Thèse de doctorat: Université Baji Mokhtar-Annaba.*
- [18] k.U. Ingold, D.A. Prah, *Advance in radical-rapping Antioxidant chemistry in the 21st century: A Kinetics and Mecanisms Perspective, Chem.Rev., 2014, 114,9022-9046*

CHAPITRE II

METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Introduction

L'équation de Schrödinger [1] d'un système formé de N noyaux et n électrons s'écrit :

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

ψ : sont les fonctions propres de H.

E : sont les valeurs propres de H.

En utilisant l'approximation de Born et Oppenheimer [2], l'hamiltonien H peut s'écrire sous la forme simplifiée suivante :

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

I. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

I.1. Méthode de Hartree-Fock :

En tenant compte des principes d'indiscernabilité des électrons et du principe d'exclusion de Pauli, la fonction d'onde totale Ψ s'écrit sous forme d'un déterminant de Slater [3], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi(1,2, \dots, n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} |\Phi_1(1)\bar{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1)\bar{\Phi}_m(2m)| \quad (3)$$

Avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (4)$$

$$\bar{\Phi}_1(2) = \Phi_1(2)\beta(2) \quad (5)$$

Φ est une orbitale moléculaire mono-électronique. α et β et sont les fonctions de spin.

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

I.2. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

En introduisant l'approximation OM-CLOA et en procédant par la méthode de variations on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [4] :

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \varepsilon_k S_{rs}) = 0 \quad S = 1, 2, \dots, N \quad (6)$$

Avec :

$$\begin{cases} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^s(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (7)$$

Le défaut majeur de la méthode de Hartree-Fock-Roothaan réside dans le fait qu'elle ne tient pas compte de la corrélation électronique chose qui est corrigée dans les méthodes DFT.

II. Théorie de la fonctionnelle de densité(DFT)

II.1. 1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn :

Enoncé : «L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x, y, z)$ ». [5]

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (8)$$

Avec :

$$v(r_i) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (9)$$

$v(r_i)$: Potentiel externe de l'électron i.

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Ce potentiel correspond à l'attraction de l' e^- (i) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

$\rho_0(r)$: exprime la densité électronique au point r (nombre d'électrons). En intégrant cette densité ponctuelle sur toute l'espace, on obtient le nombre total d'électrons :

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (10)$$

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles :

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (11)$$

Avec :

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r) v(r) dr \quad (12)$$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire comme suit :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r) v(r) dr + F[\rho_0] \quad (13)$$

Avec :

$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (14)$$

La fonctionnelle F [ρ_0] est inconnue.

II.2. 2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn :

Enoncé : «Pour une densité d'essai $\tilde{\rho}(r)$, telle que $\tilde{\rho}(r) \geq 0$ et $\int \tilde{\rho}(r) dr = n$, l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (15)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

II.3. Méthode de Kohn et Sham :

En 1965, Kohn et Sham ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [6]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s, constitué par les n électrons non interagissants.

Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(r) = \rho_0(r) \quad (16)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n [-1/2 \nabla_i^2 + v_s(r_i)] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (17)$$

Avec :

$$h_i^{KS} = -1/2 \nabla_i^2 + V_s(r_i) \quad (18)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (19)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

II.4. Terme d'échange-corrélation :

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissant)

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (20)$$

Et

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (21)$$

ΔV_{ee} est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (22)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est définie comme suit :

$$E_{XC}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (23)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

II.5 Fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) consiste à une hybridation (mélange) de plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes comme le montre l'expression suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{exact} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (24)$$

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont [7] :

$$a_0 = 0.20 ; a_x = 0.72 ; a_c = 0.81$$

II.6. Fonctionnelle méta hybride M05-2X :

La fonctionnelle méta hybride M05-2X possède la meilleure performance pour la calculs des grandeurs cinétiques (énergies d'activation et constantes de vitesse) et grandeurs thermochimiques (fonctions d'état thermodynamiques). Cette fonctionnelle est recommandée pour les systèmes présentant des interactions non covalentes (les liaisons hydrogène, l'empilement $\pi \cdots \pi$ et les interactions des bases nucléiques,...) [8].

L'énergie d'échange-corrélation correspondante à cette fonctionnelle est de la forme :

$$E_{xc}^{hyb} = 0.56E_x^{HF} + 0.44E_x^{DFT} + E_c^{DFT} \quad (25)$$

III. Thermodynamique statistique :

Introduction :

La thermodynamique statistique a pour but d'expliquer le comportement et l'évolution de systèmes macroscopiques, à partir des caractéristiques de leurs constituants microscopiques [10]. Cette discipline permet de relier les grandeurs macroscopiques (énergie, entropie) aux grandeurs microscopiques calculées par la mécanique quantique et la spectroscopie [9]. L'énergie totale d'une molécule isolée est la somme des énergies de translation, de rotation, de vibration, électronique et de répulsions nucléaires :

$$E_{tot} = E_{tr} + E_{rot} + E_{vib} + E_{elec} + E_{nuc} \quad (26)$$

III.1. Fonction de partition :

III.1.1. Définition de la fonction de partition :

Pour définir la fonction de partition, il faut faire appel à la loi de **distributions de Boltzmann** [11] :

$$\frac{N_i}{N_0} = e^{-(\varepsilon_i - \varepsilon_0)/k_B T} \quad (27)$$

N_i et N_0 les nombres de molécules réparties sur les niveaux i et 0 , respectivement.

ε_i : énergie du niveau i

$\varepsilon_0 = 0$: énergie du niveau fondamental

k_B : constante de Boltzmann

S'il existe plusieurs niveaux de même énergie, on doit écrire :

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

$$\frac{N_i}{N_0} = \left(\frac{g_i}{g_0} \right) e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (28)$$

Ou g_i, g_0 sont les facteurs statistiques (degrés de dégénérescence) pour les niveaux i et 0 , respectivement. On obtient ainsi ;

$$N_i = \left(\frac{N_0}{g_0} \right) g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (29)$$

Soit N le nombre total de molécules (N_0/g_0 est une constante) :

$$N = \sum N_i = \left(\frac{N_0}{g_0} \right) \sum g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (30)$$

Finalement, la fonction de partition peut être écrite comme suit :

$$q = \sum g_i e^{-\varepsilon_i/K_B T} \quad (31)$$

Puisque l'énergie est une somme de contributions indépendantes, on peut écrire la fonction de partition sous la forme d'un produit des facteurs de translation, rotation, vibration et électronique [9] :

$$\begin{aligned} q &= \sum_i e^{-\beta \varepsilon_i} = \sum_{i(\text{tous les états})} e^{-\beta \varepsilon_i^T - \beta \varepsilon_i^R - \beta \varepsilon_i^V - \beta \varepsilon_i^E} \\ &= q^T q^R q^V q^E \end{aligned} \quad (32)$$

$$\text{Avec :} \quad \beta = 1/K_B T \quad (33)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

III.1.2. Contribution de translation :

La fonction de partition de translation d'une molécule de masse « m » dans un récipient de volume « V » d'écrit [9] :

$$q^T = \frac{V}{\Lambda^3} \quad \text{avec} \quad \Lambda = h \left(\frac{\beta}{2\pi m} \right)^{1/2} = \frac{h}{(2\pi m kT)^{1/2}} \quad (34)$$

Démonstration :

Fonction de partition d'une particule dans une boîte à une dimension [9].

Les niveaux d'énergie d'une molécule de masse m dans un récipient de longueur X sont donnée par l'équation suivante (avec L=X) :

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8mX^2} \quad n = 1, 2, \dots \quad (35)$$

L'énergie pour (n=1) est $E_1 = \varepsilon = h^2/8mX^2$ donc on peut écrire $\varepsilon_n = (n^2 - 1)\varepsilon$

Donc la somme d'écrit comme suit :

$$q_X = \sum_{n=1}^{\infty} e^{-(n^2-1)\beta\varepsilon} \quad (36)$$

A ce niveau on utilise une approximation consistant à calculer l'intégrale au lieu de la somme, car à l'échelle de laboratoire les niveaux d'énergie de translation sont très rapprochés.

On aura :

$$q_X = \int_1^{\infty} e^{-(n^2-1)\beta\varepsilon} dn \approx \int_0^{\infty} e^{-n^2\beta\varepsilon} dn \quad (37)$$

Si on pose $x^2 = n^2\beta\varepsilon$ on aura $dn = dx/(\beta\varepsilon)^{1/2}$ et ainsi on peut écrire :

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

$$q_X = \left(\frac{1}{\beta\varepsilon}\right)^{1/2} \overbrace{\int_0^\infty e^{-x^2} dx}^{\pi^{1/2}/2} = \left(\frac{1}{\beta\varepsilon}\right)^{1/2} \left(\frac{\pi^{1/2}}{2}\right) = \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{1/2} X \quad (38)$$

Les molécules se déplacent dans trois dimensions X, Y, Z.

L'énergie totale : $\varepsilon_{n_1, n_2, n_3} = \varepsilon_{n_1}^{(X)} + \varepsilon_{n_2}^{(Y)} + \varepsilon_{n_3}^{(Z)}$ avec n_1, n_2, n_3 sont respectivement les nombres quantiques relatives aux mouvements X, Y, Z.

Puisqu'on peut écrire la fonction de partition sous forme de produit des fonctions de partition de chaque mode, on aura :

$$\begin{aligned} q &= \sum_{\text{tous } n} e^{-\beta\varepsilon_{n_1}^{(X)} - \beta\varepsilon_{n_2}^{(Y)} - \beta\varepsilon_{n_3}^{(Z)}} = \sum_{\text{tous } n} e^{-\beta\varepsilon_{n_1}^{(X)}} e^{-\beta\varepsilon_{n_2}^{(Y)}} e^{-\beta\varepsilon_{n_3}^{(Z)}} \\ &= \left(\sum_{n_1} e^{-\beta\varepsilon_{n_1}^{(X)}}\right) \left(\sum_{n_2} e^{-\beta\varepsilon_{n_2}^{(Y)}}\right) \left(\sum_{n_3} e^{-\beta\varepsilon_{n_3}^{(Z)}}\right) = q_X q_Y q_Z \\ &= \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{1/2} X \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{1/2} Y \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{1/2} Z \\ &= \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{1/2} XYZ \end{aligned} \quad (39)$$

Le produit XYZ est le volume V, du récipient, et ainsi on trouve :

$$q^T = \left(\frac{2\pi m}{h^2\beta}\right)^{3/2} V \quad (40)$$

III.1.3. Contribution de rotation :

Les niveaux d'énergie d'un rotateur linéaire sont donnés par [9] :

$$\varepsilon_J = hc\bar{B}J(J + 1) \quad \text{où } J = 0, 1, 2, \dots \quad (41)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Chaque niveau comporte $g_J = 2J + 1$ états dégénérés. Donc on aura :

$$q^R = \sum_{J=0}^{\infty} \overbrace{(2J + 1)}^{g_J} \overbrace{e^{-\beta hc \bar{B} J(J+1)}}^{\varepsilon_J} \quad (42)$$

➤ *Rotateurs linéaires :*

$$q^R = \frac{kT}{hc\bar{B}} \quad \text{avec} \quad \bar{B} = \frac{h}{8\pi^2 cI} \quad (43)$$

Démonstration :

On doit utiliser l'approximation qui consiste à calculer l'intégrale au lieu de la somme pour la fonction de partition, car un grand nombre d'états de rotation sont occupés et que kT est beaucoup plus grand que l'écart entre états voisins.

$$q^R = \int_0^{\infty} (2J + 1) e^{-\beta hc \bar{B} J(J+1)} dJ \quad (44)$$

Puisque

$$\frac{d}{dJ} e^{aJ(J+1)} = \left\{ \frac{d}{dJ} aJ(J+1) \right\} e^{aJ(J+1)} = a(2J+1) e^{aJ(J+1)} \quad (45)$$

On écrit la fonction sous la forme suivante :

$$q^R = \frac{1}{\beta hc \bar{B}} \int_0^{\infty} \left(\frac{d}{dJ} e^{-\beta hc \bar{B} J(J+1)} \right) dJ \quad (46)$$

Puisque l'intégrale d'une dérivée d'une fonction est la fonction elle-même, on obtient :

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

$$q^R = -\frac{1}{\beta hc \bar{B}} e^{-\beta hc \bar{B} J(J+1)} \Big|_0^\infty = \frac{1}{\beta hc \bar{B}} \quad (47)$$

Sachant que $\beta = \frac{1}{kT}$ on peut déduire l'équation (43).

➤ *Rotateurs non linéaires :*

$$q^R = \left(\frac{kT}{hc}\right)^{3/2} \left(\frac{\pi}{A\bar{B}C}\right)^{1/2} \text{ avec } \bar{B} = \frac{h}{8\pi^2 cI} \quad (48)$$

Où A, B et C sont les constantes rotationnelles de la molécule.

Démonstration :

Les niveaux d'énergie d'un rotateur symétrique sont définis par l'équation suivante :

$$E_{J,K,M_J} = hc\bar{B}J(J+1) + hc(A-\bar{B})K^2 \quad (49)$$

$$q = \sum_{J=0}^{\infty} \sum_{K=-J}^J \sum_{M_J=-J}^J e^{-E_{JKM_J}/kT} \quad (50)$$

$$\begin{aligned} q &= \sum_{K=-\infty}^{\infty} \sum_{J=|K|}^{\infty} (2J+1) e^{-E_{JKM_J}/kT} \\ &= \sum_{K=-\infty}^{\infty} \sum_{J=|K|}^{\infty} (2J+1) e^{-hc\{\bar{B}J(J+1)+(A-\bar{B})K^2\}/kT} \\ &= \sum_{K=-\infty}^{\infty} e^{-\{hc(A-\bar{B})/kT\}K^2} \sum_{J=|K|}^{\infty} (2J+1) e^{-hc\bar{B}J(J+1)/kT} \quad (51) \end{aligned}$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Maintenant on suppose que la température est assez haute qu'un nombre d'états élevés soient occupés pour pouvoir utiliser des intégrales :

$$q = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\{hc(A-\bar{B})/kT\}K^2} \int_{|K|}^{\infty} (2J+1) e^{-hc\bar{B}J(J+1)/kT} dJ dK \quad (52)$$

L'intégrale d'une dérivée d'une fonction est égale à la fonction elle-même, d'où :

$$\begin{aligned} \int_{|K|}^{\infty} (2J+1) e^{-\frac{hc\bar{B}J(J+1)}{kT}} dJ &= \int_{|K|}^{\infty} \left(-\frac{kT}{hc\bar{B}}\right) \frac{d}{dJ} e^{-\frac{hc\bar{B}J(J+1)}{kT}} dJ \\ &= \left(-\frac{kT}{hc\bar{B}}\right) e^{-\frac{hc\bar{B}J(J+1)}{kT}} \Big|_{|K|}^{\infty} = \left(-\frac{kT}{hc\bar{B}}\right) e^{-\frac{hc\bar{B}|K|(|K|+1)}{kT}} \\ &\approx \left(-\frac{kT}{hc\bar{B}}\right) e^{-\frac{hc\bar{B}K^2}{kT}} \end{aligned} \quad (53)$$

On suppose que $|K| \gg 1$. Donc on peut écrire :

$$\begin{aligned} q &= \frac{kT}{hc\bar{B}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\{hc(A-\bar{B})/kT\}K^2} e^{-\frac{hc\bar{B}K^2}{kT}} dK \\ &= \frac{kT}{hc\bar{B}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-\{hcA/kT\}K^2} dK = \left(\frac{kT}{hc\bar{B}}\right) \left(\frac{kT}{hcA}\right)^{1/2} \overbrace{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-x^2} dx}^{\pi^{1/2}} \\ &= \left(\frac{kT}{hc}\right)^{3/2} \left(\frac{\pi}{AB^2}\right)^{1/2} \end{aligned} \quad (54)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Pour un rotateur asymétrique, on remplace un B par un C pour obtenir l'équation (48).

Lorsqu'on introduit la notion de température caractéristique de rotation :

$$\theta_R = \frac{hc\bar{B}}{k} \quad (55)$$

On aura pour une molécule linéaire symétrique :

$$q^R = \frac{kT}{2hc\bar{B}} = \frac{T}{2\theta_R} \quad (56)$$

On peut combiner les équations des molécules symétrique et asymétrique en ajoutant le nombre de symétrie σ , qui est le nombre d'orientations équivalentes de la molécule. Donc on a :

$$q^R = \frac{kT}{\sigma hc\bar{B}} = \frac{T}{\sigma\theta_R} \quad (57)$$

III.1.4. Contribution de vibration :

Les niveaux d'énergie vibrationnelle sont :

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2}\right) hc\bar{\nu} \quad v = 0, 1, 2, \dots \quad (58)$$

$\varepsilon_v = vhc\bar{\nu}$, donc la fonction de partition est donnée par l'équation suivante :

$$q^V = \sum_v e^{-\beta vhc\bar{\nu}} = \sum_v (e^{-\beta hc\bar{\nu}})^v \quad (59)$$

La sommation des termes nous donne :

$$q^V = \frac{1}{1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}}} \quad (60)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

En étudiant les liaisons faibles que $\beta hc\bar{\nu} \ll kT$, on obtient une valeur approximative de la fonction de partition à l'aide du développement en série de l'exponentielle ($e^x = 1 + x + \dots$), donc on obtient :

$$q^V = \frac{1}{1 - (1 + \beta hc\bar{\nu} + \dots)} \quad (61)$$

Et pour les liaisons faibles et à température élevée (la notion de température caractéristique de vibration Θ_V , on a :

$$q^V = \frac{1}{\beta hc\bar{\nu}} = \frac{kT}{hc\bar{\nu}} = \frac{T}{\theta_V} \quad \text{avec } \theta_V = hc\bar{\nu}/k \quad (62)$$

III.1.5. Contribution électronique :

$$q^E = \sum_{\text{niveaux } j} g_j e^{-\beta \varepsilon_j} = 2 + 2e^{-\beta \varepsilon} \quad (63)$$

Le programme Gaussian suppose que la première énergie d'excitation électronique est beaucoup plus grande que β . Donc, le premier état excité est supposé inaccessible thermiquement, et ainsi l'énergie de l'état fondamentale est mis **zéro**.

Donc la fonction de partition électronique est : $q_e = g_0$ qui est la multiplicité de spin électronique.

III.1.6. Fonction de partition globale :

$$q = g^E \left(\frac{V}{\Lambda^3} \right) \left(\frac{T}{\sigma \theta_R} \right) \left(\frac{1}{1 - e^{-\theta_V/T}} \right) \quad (64)$$

III.2. Importance de la fonction de partition :

La fonction de partition est un passage entre la spectroscopie et la mécanique quantique qui facilite le calcul des fonctions thermodynamiques, des capacités calorifiques, des entropies ainsi que les constantes d'équilibre.

III.2.1. Energie moyenne (T, R, V, E) :

$$\langle E^M \rangle = -\frac{1}{q^M} \left(\frac{\partial q^M}{\partial \beta} \right)_V \quad M = T, R, V \text{ ou } E \quad (66)$$

Démonstration :

On peut calculer l'énergie moyenne d'un système de la manière suivante [12] :

$$\langle E \rangle = \sum_j P_j(V, \beta) E_j(V) = \sum_j \frac{E_j(V) e^{-\beta E_j(V)}}{Q(V, \beta)} \quad (67)$$

On peut exprimer l'équation précédente en terme de $Q(V, \beta)$

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial \ln Q(V, \beta)}{\partial \beta} \right)_V &= \frac{1}{Q(V, \beta)} \left(\frac{\partial \sum_j e^{-\beta E_j(V)}}{Q(V, \beta)} \right)_V = \frac{1}{Q(V, \beta)} \sum_j [-E_j(V)] e^{-\beta E_j(V)} \\ &= \sum_j \frac{E_j(V) e^{-\beta E_j(V)}}{Q(V, \beta)} \end{aligned} \quad (68)$$

Si on compare entre l'équation (67) et l'équation (68) on trouve l'équation suivante :

$$\langle E \rangle = -\frac{\partial \ln Q}{\partial \beta} \quad (69)$$

On peut exprimer cette équation comme une dérivée par rapport à la température :

$$\frac{\partial U}{\partial T} = \frac{\partial U}{\partial \beta} \frac{\partial \beta}{\partial T} = \frac{\partial U}{\partial \beta} \frac{d(1/k_B T)}{dT} = -\frac{1}{k_B T^2} \frac{\partial U}{\partial \beta} \quad (70)$$

Et $\frac{\partial U}{\partial \beta} = -k_B T^2 \frac{\partial U}{\partial T}$ avec $U = \ln Q$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Donc on a :

$$\langle E \rangle = -k_B T^2 \frac{\partial \ln Q}{\partial T} \quad (71)$$

III.2.2. Energie moyenne de translation

$$\langle \varepsilon^T \rangle = -\frac{\Lambda}{X} \left(\frac{\partial X}{\partial \beta} \frac{1}{\Lambda} \right)_V = -\beta^{1/2} \frac{d}{d\beta} \left(\frac{1}{\beta^{1/2}} \right) = \frac{1}{2\beta} = \frac{1}{2} k_B T \quad (72)$$

$$\text{car } \Lambda = h \left(\frac{\beta}{2\pi m} \right)^{1/2} = \text{cst.} \beta^{1/2} \text{ et } q^T = \frac{X}{\Lambda} \text{ pour une seule dimension}$$

Donc l'énergie pour 3 dimensions est :

$$\langle \varepsilon^T \rangle = \frac{3}{2} k_B T \quad (73)$$

Puisque : $\langle E^T \rangle = N_A \langle \varepsilon^T \rangle$

$$\langle E^T \rangle = \frac{3}{2} N_A k_B T = \frac{3}{2} RT \quad (74)$$

III.2.2. Energie moyenne de rotation :

III.2.2.1. Molécule linéaire :

$$q^R = 1 + 3e^{-2\beta hc\bar{B}} + 5e^{-6\beta hc\bar{B}} + \dots \quad (75)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

$$\langle \varepsilon^R \rangle = \frac{hc\bar{B}(6e^{-2\beta hc\bar{B}} + 30e^{-6\beta hc\bar{B}} + \dots)}{1 + 3e^{-2\beta hc\bar{B}} + 5e^{-6\beta hc\bar{B}} + \dots} \quad (76)$$

$$\langle \varepsilon^R \rangle = -\frac{1}{q^R} \cdot \frac{dq^R}{d\beta} = -\sigma hc\beta\bar{B} \frac{d}{d\beta} \cdot \frac{1}{\sigma hc\beta\bar{B}} = \frac{1}{\beta} = k_B T \quad (77)$$

$$\text{car } q^R = \frac{T}{\sigma\theta_R} = \frac{kT}{\sigma hc\bar{B}} = \frac{1}{\sigma hc\beta\bar{B}}$$

Puisque : $\langle E^R \rangle = N_A \langle \varepsilon^R \rangle$

$$\langle E^R \rangle = N_A k_B T = RT \quad (78)$$

III.2.2.2. Molécule poly-atomique non linéaire :

$$\langle E^R \rangle = \frac{3}{2} RT \quad (79)$$

III.2.3. Energie moyenne de vibration :

$$\left(\frac{dq_V}{d\beta} \right)_V = \frac{d}{d\beta} \left(\frac{1}{1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}}} \right) = -\frac{hc\bar{\nu} e^{-\beta hc\bar{\nu}}}{(1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}})^2} \quad (80)$$

$$\begin{aligned} \langle \varepsilon^V \rangle &= -\frac{1}{q^V} \frac{dq^V}{d\beta} = -(1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}}) \left\{ -\frac{hc\bar{\nu} e^{-\beta hc\bar{\nu}}}{(1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}})^2} \right\} \\ &= \frac{hc\bar{\nu} e^{-\beta hc\bar{\nu}} e^{+\beta hc\bar{\nu}}}{1 - e^{-\beta hc\bar{\nu}} e^{+\beta hc\bar{\nu}}} \end{aligned} \quad (81)$$

$$\langle \varepsilon^V \rangle = \frac{hc\bar{\nu}}{e^{-\beta hc\bar{\nu}} - 1} \quad (82)$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

$$\langle \varepsilon^V \rangle = \frac{hc\bar{\nu}}{(1 + \beta hc\bar{\nu} + \dots)} \approx \frac{1}{\beta} = k_B T \quad (83)$$

Puisque :

$$\langle E^V \rangle = N_A \langle \varepsilon^V \rangle \quad (84)$$

$$\langle E^V \rangle = N_A k_B T = RT \quad (85)$$

III.2.4. Energie moyenne électronique :

Puisqu'il n'y a pas de termes dépendant de la température dans la fonction de partition, l'énergie moyenne électronique est égale à zéro.

III.3. Thermochimie dans le programme Gaussian (Exemple : Molécule H₂O) :

Fichier Input

```
-----  
# b3lyp/6-31g* freq  
-----  
Symbolic Z-matrix:  
Charge = 0 Multiplicity = 1  
O  
H          1      0.96  
H          1      0.96      2      105.
```

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Fichier Output

E(RB3LYP) = -76.4087871

- Thermochemistry -

Temperature 298.150 Kelvin. Pressure 1.00000 Atm.

Zero-point vibrational energy 56757.6 (Joules/Mol)
13.56538 (Kcal/Mol)

A1 A1 B2
Frequencies -- 1678.73893838.6873 3971.6967

Zero-point correction= 0.021618(Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.024453
Thermal correction to Enthalpy= 0.025397
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.003981
Sum of electronic and zero-point Energies= -76.387169
Sum of electronic and thermal Energies= -76.384334
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -76.383390
Sum of electronic and thermal Free Energies= -76.404806

	E (Thermal) KCal/Mol	CV Cal/Mol-Kelvin	S Cal/Mol-Kelvin
Total	15.344	6.001	45.073
Electronic	0.000	0.000	0.000
Translational	0.889	2.981	34.608
Rotational	0.889	2.981	10.459
Vibrational	13.567	0.040	0.005
	Q	Log10(Q)	Ln(Q)
Total Bot	0.147499D-01	-1.831212	-4.216522
Total V=0	0.129500D+09	8.112270	18.679193
Vib (Bot)	0.113933D-09	-9.943351	-22.895411
Vib (V=0)	0.100030D+01	0.000132	0.000303
Electronic	0.100000D+01	0.000000	0.000000
Translational	0.300432D+07	6.477746	14.915562
Rotational	0.430916D+02	1.634392	3.763327

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

- L'énergie de la molécule H₂O avec la méthode b3LYP est U₀ (l'énergie à 0 K) qui est l'énergie électronique + l'énergie de répulsion noyau-noyau(en u.a).

Pour une mole on a :

$$E = -76.4087871 \times 627.5095 = 47947.2397 \text{ Kcal. mol}^{-1}$$

- L'énergie ZPE est calculée à l'aide des fréquences réelles par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} E_{ZPE} &= \sum_{K=1}^3 hc\bar{\nu}_K \left(v + \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{2} hc(\bar{\nu}_1 + \bar{\nu}_2 + \bar{\nu}_3) \\ &= \frac{1}{2} \cdot 6.626 \cdot 10^{-34} \cdot 3 \cdot 10^8 (1678.7389 + 3838.6873 + 3971.6967) \\ &\times 10^2 = 9.43 \cdot 10^{-20} \times 6.023 \cdot 10^{23} = 56804.3 \text{ J. mol}^{-1} \\ &= 56804.3 \times (10^{-3}/4.184) = 13.56538 \text{ Kcal. mol}^{-1} \end{aligned}$$

- La correction thermique de l'énergie interne :

$$\begin{aligned} \Delta U_{cor} &= \Delta U_{cor}^E + \Delta U_{cor}^T + \Delta U_{cor}^R + \Delta U_{cor}^V = 0 + 0.889 + 0.889 + 13.567 \\ &= 15.344 \text{ Kcal. mol}^{-1} = 0.02445 \text{ u. a} \end{aligned}$$

- La correction thermique de l'enthalpie :

$$\begin{aligned} \Delta H_{cor} &= \Delta U_{cor} + RT = 15.344 + (1.987 \cdot 10^{-3} \times 298.15) = 15.93 \text{ Kcal. mol}^{-1} \\ &= 0.02539 \text{ u. a} \end{aligned}$$

Avec :

$$R = 1.987 \cdot 10^{-3} \text{ cal. mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$$

- L'enthalpie à 298.15 K :

$$\begin{aligned} H_{298.15} &= H_0 + \Delta H_{cor} = (U_0 + RT) + \Delta H_{cor} = U_0 + \Delta H_{cor} \\ &= -76.408871 + 0.02539 \\ &= -76.38339 \text{ u. a} \end{aligned}$$

Avec :

$$1 \text{ u. a} = 627.5095 \text{ Kcal. mol}^{-1}$$

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTIQUES ET THERMOSTATISTIQUES

Références du chapitre II :

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig.*, 76 (1926) 361.
- [2] M. Born and J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 84 (1927) 457.
- [3] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, 34 (1929) 1293 ; 38 (1931) 38.
- [4] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23 (1951) 69.
- [5] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 136 (1964) B846.
- [6] W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 140 (1965) A1133.
- [7] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648.
- [8] Y. Zhao, N.E. Schultz, and D.G. Truhlar, *Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemicals kinetics, and noncovalent interactions. J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364-382
- [9] P. Atkins, J. De Paula, *chimie physique, chap [16,17], De Boeck, 4^{em} Edition (2013).*
- [10] I. Charif (2012). *Elaboration des correlations quantitatives structure-acidité des acides carbonés. Etude théorique des effets de solvant sur les équilibres cétoénoliques des composés β -dicarbonyles cycliques et leurs analogues à chaînes ouvertes. Thèse de doctorat, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.*
- [11] J.W. Ochterski, *Thermochemistry in Gaussain*, 2000.
- [12] D.A. McQuarrie, J.D. Simon, *Physical Chemistry, University Science Books Sausalito California*, 1997.

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

1-Méthodologie des calculs :

- Les structures étudiées ont été optimisées à l'aide de la fonctionnelle M05-2X avec la base 6-311++G (d, p) en utilisant le programme Gaussian 09W et visualisées avec l'interface graphique GaussView 5.0.

Le choix de la fonctionnelle DFT/M05-2X est dicté par la fiabilité de cette méthode pour le calcul des grandeurs thermochimiques, en l'occurrence, les enthalpies des molécules isolées et les variations des enthalpies (chaleurs) de réactions.

- Les fréquences de vibration (FREQ) ont été calculées au même niveau de calcul afin de :
 - ♦ Confirmer la localisation des minimums globaux (absolus) en vérifiant l'absence de fréquences imaginaires dans la matrice hessienne.
 - ♦ Calculer les grandeurs thermodynamiques en utilisant les formules de la thermodynamique statistique.
- Les populations électroniques (POP) ont été calculées au même niveau de calcul en utilisant les analyses de populations de Mulliken (MPA) et naturelle (NPA). Ces populations électroniques sont utilisées pour le calcul des indices de Fukui radicalaires, $F_0(r)$, pour évaluer l'aptitude des atomes d'oxygène des radicaux formés à subir des attaques radicalaires

$$F_0(r) = 1/2 [q_{N+1}(r) - q_{N-1}(r)]$$

N+1 correspond à un anion avec un électron ajouté à la LUMO de la molécule neutre.

N-1 correspond à un cation avec un électron retranché de la HOMO de la molécule neutre.

- Les densités de spin correspondant aux atomes d'oxygène des radicaux ont été calculées avec la méthode M05-2X/6-311++G (d, p) afin de quantifier le % radicalaire de ces espèces.
- Les effets de solvant ont été pris en compte en utilisant le modèle C-PCM (Conductor-Polarisable Continuum Model). Sachant que la vitamine E est liposoluble et étant donné que les lipides constituent un milieu faiblement polaire, nous avons choisi **le toluène** qui est un solvant de faible polarité ($\epsilon=2.3741$) pour modéliser le milieu lipidique. Les calculs ont été effectués à une température similaire du corps humain c'est-à-dire 37°C.

II- Comparaison du pouvoir antioxydant des 4 dérivés du tocophérol :

II-1-En phase gazeuse :

II-1.1-Etude structurale :

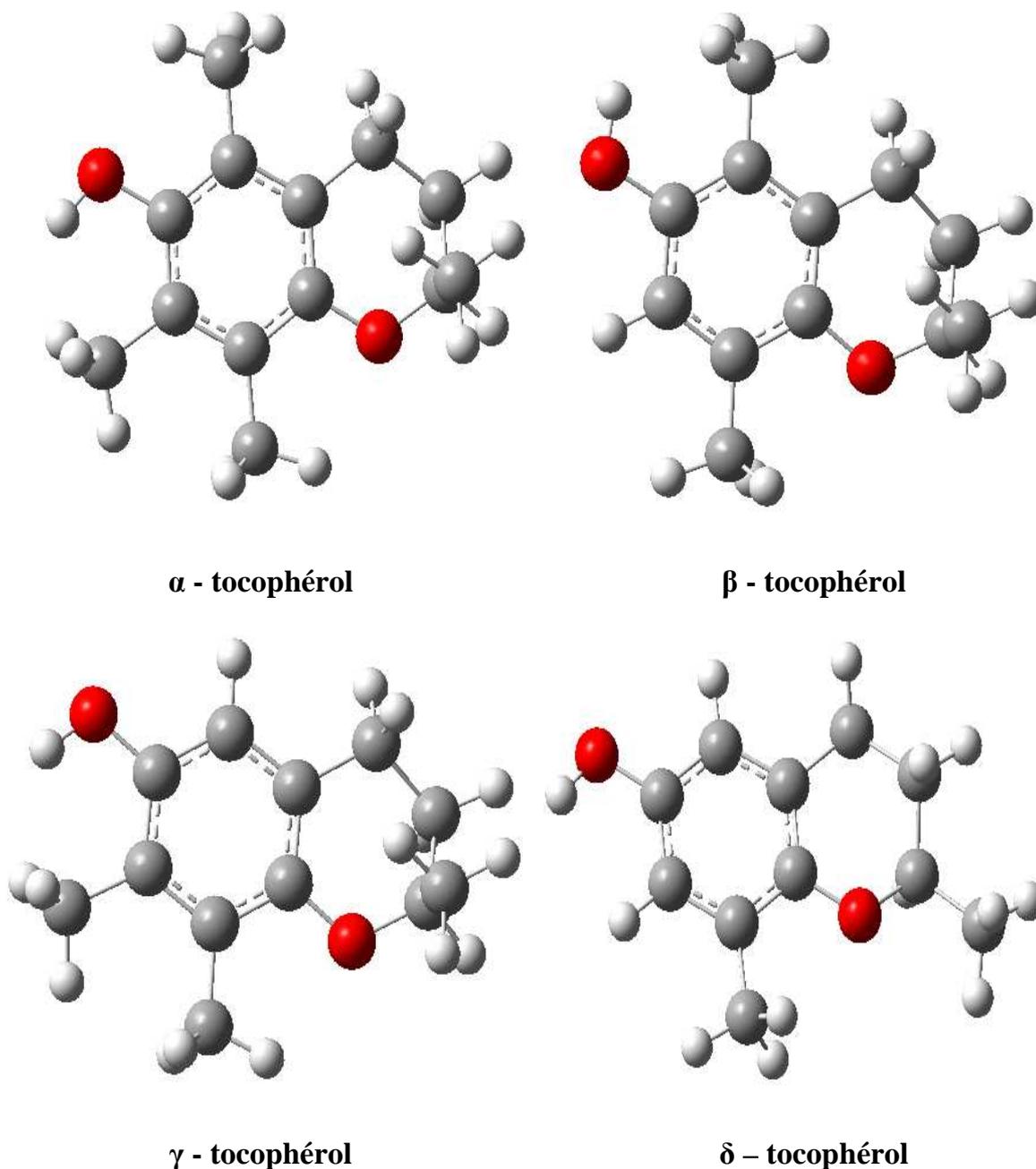


Figure 1 : Structures optimisées des (α , β , γ , δ) tocophérol en phase gazeuse.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 1 : Distance et polarité de la liaison OH en phase gazeuse.

	α -tocophérol	β -tocophérol	γ -tocophérol	δ -tocophérol
Distance d (O-H)	0.95791	0.95794	0.95798	0.95845
MPA				
Charge nette Q_O	-0.237	-0.231	-0.228	-0.226
Charge nette Q_H	0.287	0.283	0.286	0.272
ΔQ	0.524	0.514	0.514	0.498
NPA				
Charge nette Q_O	-0.706	-0.698	-0.697	-0.691
Charge nette Q_H	0.478	0.474	0.475	0.470
ΔQ	1.184	1.172	1.172	1.161

On remarque que :

- Les distances O-H sont très voisines pour les quatre dérivés.
- La charge nette MPA et NPA sur l'atome d'oxygène la plus négative correspond toujours au α -tocophérol. De même, la charge nette MPA et NPA sur l'atome d'hydrogène la plus positive correspond toujours au α -tocophérol. Cela signifie que la liaison O-H la plus polaire correspond au α -tocophérol.
- La valeur la plus élevée de l'indice de polarité $\Delta Q = Q_H - Q_O$ correspond au α -tocophérol.
 ΔQ (α -tocophérol) = 0.524 pour l'analyse MPA.
 ΔQ (α -tocophérol) = 1.184 pour l'analyse NPA.
- Les analyses de populations MPA et NPA donnent les mêmes tendances.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II-1.2 Valeurs des BDE en phase gazeuse et classification :

Tableau 2 : Valeurs calculées de la BDE en phase gazeuse

Nom	R1	R2	H ⁰ (ArOH) (u.a)	H ⁰ (ArO·) (u.a)	BDE (u.a)	BDE (Kcal/mol)
<i>α-T</i>	<i>CH3</i>	<i>CH3</i>	-656.479279	-655.859738	0.122608	76.9
<i>β-T</i>	<i>H</i>	<i>CH3</i>	-617.190016	-616.569856	0.123227	77.3
<i>δ-T</i>	<i>CH3</i>	<i>H</i>	-617,188845	-616,567773	0,124139	77,9
<i>γ-T</i>	<i>H</i>	<i>H</i>	-577.902723	-577.27592	0.129870	81,5

H⁰ (atome H) = -0,496933 u.a en phase gazeuse.

Ce tableau nous donne une classification des valeurs de la BDE comme suit :

$$\text{BDE } (\alpha\text{-T}) < \text{BDE } (\beta\text{-T}) < \text{BDE } (\delta\text{-T}) < \text{BDE } (\gamma\text{-T})$$

Par conséquent, on peut classer le pouvoir antioxydant de ces quatre dérivés comme suit :

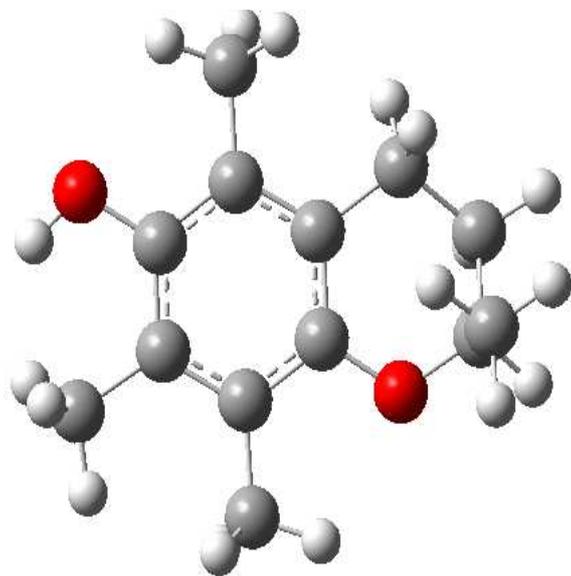
$$\alpha\text{-T} > \beta\text{-T} > \delta\text{-T} > \gamma\text{-T}$$

En conclusion, les calculs effectués en phase gazeuse montrent que le α -tocophérol est le plus puissant des quatre dérivés du tocophérol et cela est justifié par :

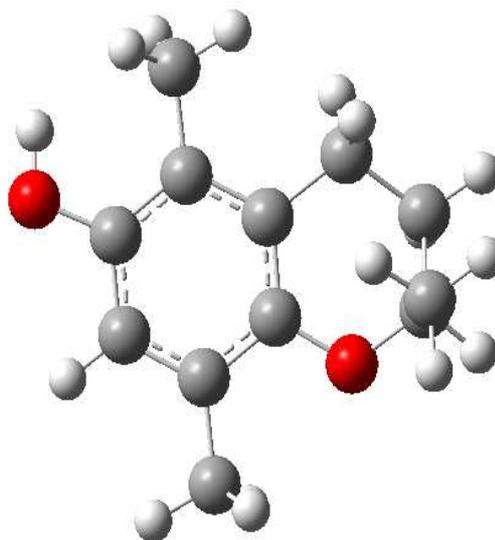
- La plus faible valeur de la BDE.
- La plus grande polarité de la liaison O-H phénolique.

II-2-En phase lipidique :

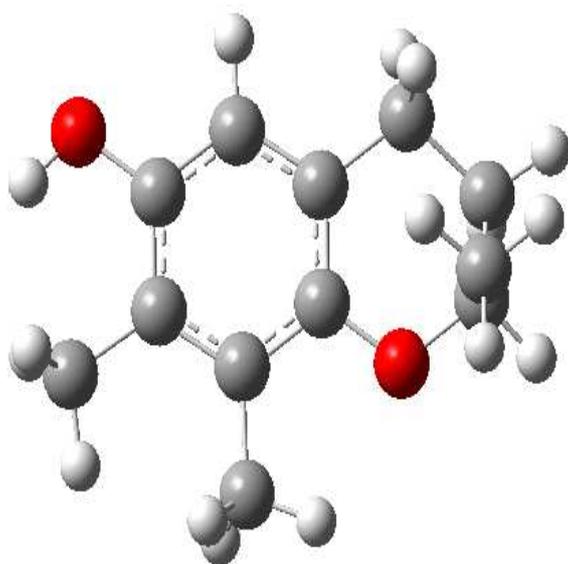
II-2.1-Etude structurale :



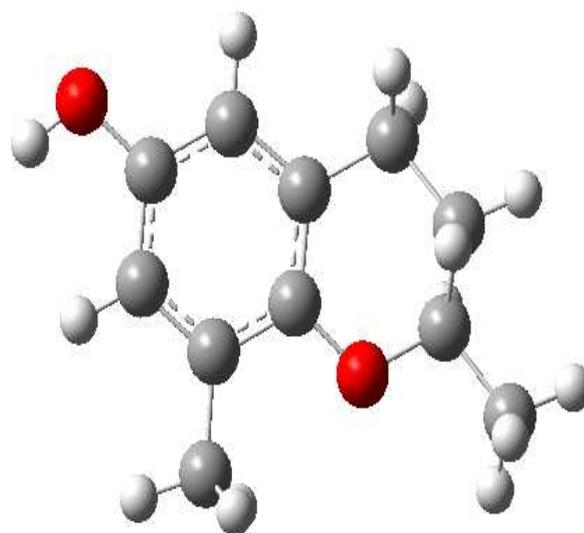
α – tocophérol



β – tocophérol



γ – tocophérol



δ – tocophérol

Figure 2 : Structures optimisées des (α , β , γ , δ) tocophérol dans le toluène.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 3 : Distance et polarité de la liaison OH dans le toluène.

	α -tocophérol	β -tocophérol	γ -tocophérol	δ -tocophérol
Distance d (O-H)	0.95906	0.95909	0.95920	0.95986
MPA				
Charge nette Q_O	-0.267	-0.262	-0.260	-0.258
Charge nette Q_H	0.307	0.304	0.306	0.295
ΔQ	0.574	0.566	0.566	0.553
NPA				
Charge nette Q_O	-0.707	-0.698	-0.698	-0.692
Charge nette Q_H	0.478	0.475	0.476	0.470
ΔQ	1.185	1.173	1.174	1.162

On remarque que :

- Les distances O-H sont très voisines pour les quatre dérivés.
- La charge nette MPA et NPA sur l'atome d'oxygène la plus négative correspond toujours au α -tocophérol.
- De même, la charge nette MPA et NPA sur l'atome d'hydrogène la plus positive correspond toujours au α -tocophérol.
- La valeur la plus élevée de l'indice de polarité $\Delta Q = Q_H - Q_O$ correspond au dérivé α -tocophérol.
 ΔQ (α -tocophérol) = 0.574 pour l'analyse MPA.
 ΔQ (α -tocophérol) = 1.185 pour l'analyse NPA.
- Les analyses de populations MPA et NPA donnent les mêmes tendances.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II-2.2- Valeurs des BDE dans le toluène et classification :

Tableau 4 : Valeurs calculées de la BDE dans le toluène.

Nom	R1	R2	H ⁰ (ArOH) (u.a)	H ^o (ArO [•]) (u.a)	BDE (u.a)	BDE (Kcal/mol)
α -T	CH3	CH3	-656,482995	-655,864434	0,121613	76,3
β -T	H	CH3	-617,194476	-616,575342	0,122186	76,7
δ -T	CH3	H	-617,193072	-616,573195	0,122929	77,1
γ -T	H	H	-577,907388	-577,282138	0,128302	80,5

H⁰ (atome H) = -0,496948 u.a. dans le toluène.

Ce tableau nous donne une classification des valeurs de la BDE comme suit :

$$\text{BDE}(\alpha\text{-T}) < \text{BDE}(\beta\text{-T}) < \text{BDE}(\delta\text{-T}) < \text{BDE}(\gamma\text{-T})$$

Par conséquent, on peut classer le pouvoir antioxydant de ces quatre dérivés comme suit :

$$\alpha\text{-T} > \beta\text{-T} > \delta\text{-T} > \gamma\text{-T}$$

En conclusion, les calculs effectués dans le toluène (phase lipidique) montrent également que le α -tocophérol est le plus puissant des quatre dérivés du tocophérol.

Conclusion

Les calculs effectués en phase gazeuse et dans le toluène (phase lipidique) montrent que le α -tocophérol est le plus puissant des quatre dérivés du tocophérol et cela est justifié par :

- *La plus faible valeur de la BDE*
- *La plus grande polarité de la liaison O-H phénolique.*

III. Effets de l'ortho-substitution sur le pouvoir antioxydant du α -tocophérol :

III-1-En phase gazeuse :

III-1.1-Etude structurale :

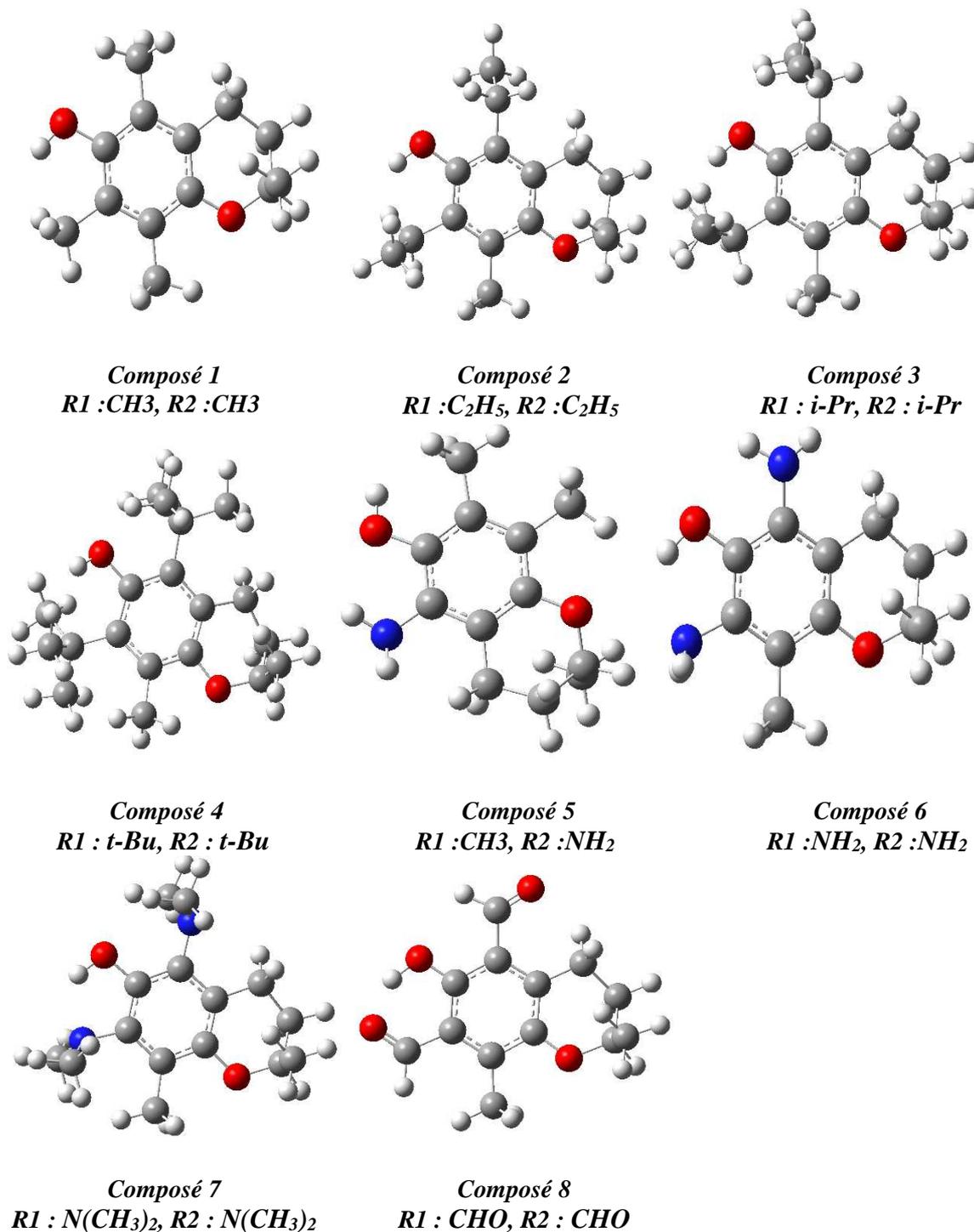


Figure 3 : Structures optimisées des composés 1-8 en phase gazeuse.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 5 : Distance et polarité de la liaison OH en phase gazeuse.

	1	2	3	4	5	6	7	8
d(O-H)	0.95791	0.95764	0.95620	0.95619	0.95793	0.96873	0.97426	0.98216
MPA								
Q_O	-0.237	-0.225	-0.151	-0.096	-0.277	-0.313	-0.279	-0.232
	0.287	0.283	0.255	0.281	0.293	0.333	0.355	0.358
ΔQ	0.524	0.508	0.406	0.377	0.570	0.646	0.634	0.590
NPA								
Q_O	-0.706	-0.707	-0.718	-0.778	-0.721	-0.724	-0.731	-0.697
Q_H	0.478	0.477	0.486	0.464	0.482	0.503	0.499	0.518
ΔQ	1.184	1.184	1.204	1.185	1.203	1.227	1.230	1.197

On remarque que :

- Pour les composés 1-5, les distances O-H sont très voisines. Les distances OH pour les composés 6-7 sont légèrement plus élevées,
- Avec les analyses MPA et NPA, les charges nettes sur les atomes O et H varient d'une molécule à une autre.
- La valeur la plus élevée de l'indice de polarité $\Delta Q = Q_H - Q_O$ correspond au composé 6 (R1=R2= NH2).

ΔQ (Composé 6)= 0.646 pour l'analyse MPA.

ΔQ (Composé 6)= 1.227 pour l'analyse NPA.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III-1.2- Valeurs des BDE en phase gazeuse et classification :

Tableau 6 : Valeurs calculées de la BDE en phase gazeuse.

Composé	R1	R2	H ⁰ (ArOH) (u.a)	H ⁰ (ArO·) (u.a)	BDE (u.a)	BDE (Kcal/mol)
1	CH ₃	CH ₃	-656.479279	-655.859738	0.122608	76.9
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-735.052826	-734.433686	0.122207	76.7
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-813.620109	-813.002713	0.120463	75.6
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-892.162782	-891.553373	0.112476	70.6
5	CH ₃	NH ₂	-672.541126	-671.932003	0.11219	70.4
6	NH ₂	NH ₂	-688.604426	-688.001219	0.106274	66.7
7	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	-845.705077	-845.080928	0.127216	79.8
8	CHO	CHO	-804.572362	-803.924802	0.150627	94.5

H⁰ (atome H) = -0,496933 u.a en phase gazeuse.

Les valeurs de la BDE présentées dans le précédent tableau donnent la classification suivante :

$$\text{BDE}(6) < \text{BDE}(5) < \text{BDE}(4) < \text{BDE}(3) < \text{BDE}(2) < \text{BDE}(1) < \text{BDE}(7) < \text{BDE}(8)$$

Par conséquent, le pouvoir antioxydant de ces composés est comme suit :

$$6 > 5 > 4 > 3 > 2 > 1 > 7 > 8$$

Remarques :

- Pour le composé 6, la faible valeur de la BDE (BDE=66,7 Kcal/mol) est justifiée par le caractère électro-donneur fort des groupements NH₂ présents en position ortho.
- Pour le composé 8, la grande valeur de la BDE (BDE=94.5 Kcal/mol) est justifiée par le caractère électro-accepteur des groupements CHO présents en position ortho de ce composé.

Remarque : *Les résultats obtenus montrent clairement que l'ortho-substitution par des groupements électro-donneurs conduit à une diminution de la BDE alors que l'ortho-substitution par des groupements électro-attracteurs conduit à une augmentation de la BDE. Ces résultats sont en bon accord avec la littérature [1-3].*

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II-1.3- Valeurs des densités de spin en phase gazeuse :

Le calcul des densités de spin sur l'atome d'oxygène dans les espèces oxygénées réactives ROS et dans les radicaux $ArO\cdot$ a pour but de mettre en évidence le pourcentage du caractère radicalaire de ces espèces et par conséquent de conclure sur la réactivité radicalaire de ces systèmes. En effet, un caractère radicalaire élevé signifie un comportement oxydant élevé et vice-versa.

Tableau 7 : Valeurs des densités de spin sur l'atome O dans quelques ROS

ROS	$HO\cdot$	$HOO\cdot$	$CH_3O\cdot$	$CH_3OO\cdot$
ASD	1.02	0.76	0.93	0.71

Tableau 8 : Valeurs des densités de spin sur l'atome O dans les $ArO\cdot$.

Radical $ArO\cdot$	R1	R2	ASD
1	CH_3	CH_3	0.3415
2	C_2H_5	C_2H_5	0.3304
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	0.3266
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	0.2504
5	CH_3	NH_2	0.3120
6	NH_2	NH_2	0.3116
7	$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$	0.3124
8	CHO	CHO	0.3134

- Le tableau 7 montre que les espèces radicalaires OH, HOO, CH3O et CH3OO ont un caractère radicalaire très élevé (ASD > 0.70). Ce qui justifie la grande réactivité radicalaire de ces espèces et par conséquent leur caractère oxydant élevé. On note que ces espèces oxygénées réactives ROS sont à l'origine de la dégradation des lipides, protéines et ADN et la cause principale du stress oxydant et du vieillissement des cellules.
- Le tableau 8 montre que les espèces radicalaires 1-8 ont un faible caractère radicalaire (ASD < 0.35). Ce qui justifie la stabilité et la faible réactivité radicalaire de ces espèces et par conséquent de leurs caractères oxydant marginal.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

II-1.4- Calcul des indices de Fukui radicalaires en phase gazeuse :

Le calcul des indices de Fukui radicalaires, F_0 , pour l'atome d'oxygène dans les espèces oxygénées réactives ROS et dans les radicaux $ArO\cdot$ a pour but de mettre en évidence le comportement (favorisé/défavorisé) de ces systèmes radicalaires vis-à-vis d'une attaque radicalaire.

Tableau 9 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans les composés 1-8

Mulliken (MPA)					
Composé	R1	R2	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
1	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	-0.446495	-0.071282	0.188
2	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	-0.444164	-0.087626	0.178
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-0.419460	-0.100406	0.160
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-0.354728	-0.082639	0.136
5	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	-0.505334	-0.143459	0.181
6	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	-0.546184	-0.167780	0.189
7	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	-0.546184	-0.086669	0.230
8	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	-0.351787	-0.021203	0.165

Tableau 10 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans les composés 1-8.

Naturelle (NPA)					
Composé	R1	R2	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
1	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	-0.82803	-0.41322	0.207
2	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	-0.82600	-0.42362	0.201
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-0.83198	-0.43416	0.199
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-0.82525	-0.47509	0.175
5	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	-0.84866	-0.46010	0.194
6	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	-0.87187	-0.47473	0.199
7	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	-0.43593	-0.47071	-0.017
8	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	-0.74260	-0.38299	0.180

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 11 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans quelques ROS.

Mulliken (MPA)			
ROS	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
HO·	-1.124002	0.580374	0.852
HOO·	-0.79065	0.355108	0.573
CH₃O·	-0.772207	-0.004897	0.384
CH₃OO·	-0.739597	0.302154	0.521

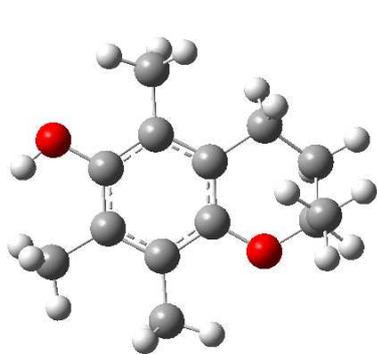
Tableau 12 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans les ArO· .

Naturelle (NPA)			
ROS	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
HO·	-1.36491	0.48358	0.924
HOO·	-0.62776	0.34525	0.487
CH₃O·	-1.01903	-0.49986	0.260
CH₃OO·	-0.74267	0.25152	0.497

- Le tableau 9 correspond aux indices de Fukui radicalaires calculés avec l'analyse MPA pour les composés 1-8. Il s'avère que les valeurs sont faibles (f₀ < 0.24). Cela montre que ces radicaux ne sont pas très favorisés pour l'attaque radicalaire et par conséquent ne sont pas très réactifs et ne constituent pas un danger d'oxydation des systèmes biologiques.
- Le tableau 10 correspond aux indices de Fukui radicalaires calculés avec l'analyse NPA pour les composés 1-8. Il s'avère que les valeurs sont toujours faibles (f₀ < 0.21). Cela montre que ces radicaux ne sont pas très favorisés pour l'attaque radicalaire.
- Les tableaux 9 et 10 montrent que les analyses MPA et NPA suivent la même tendance.
- Les tableaux 11-12 correspondent aux indices de Fukui radicalaires calculés pour les ROS avec les analyses MPA et NPA. Les valeurs élevées des indices f₀ justifient que ces espèces ont une grande réactivité radicalaire et par conséquent sont très favorisés pour effectuer ou subir l'attaque radicalaire.

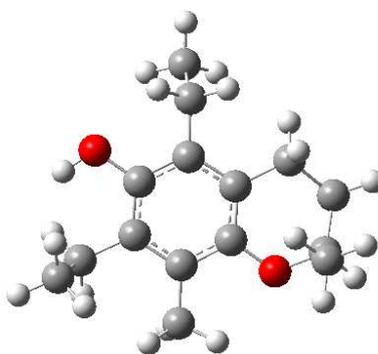
III-2-En phase lipidique :

III-2.1-Etude structurale :



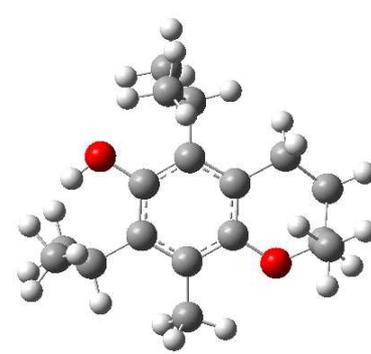
Composé 1

R1 :CH3, R2 :CH3



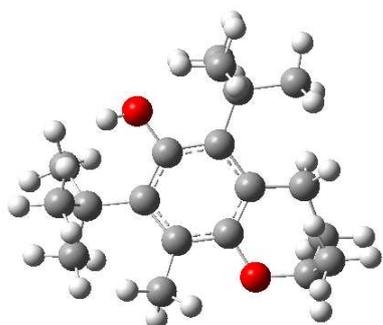
Composé 2

R1 :CH3, R2 :CH3



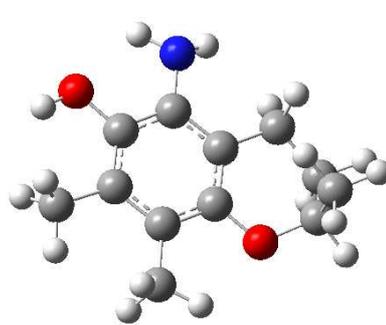
Composé 3

R1 :CH3, R2 :CH3



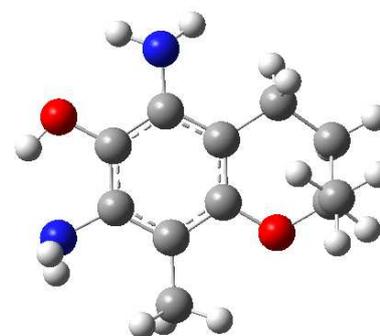
Composé 4

R1 :CH3, R2 :CH3



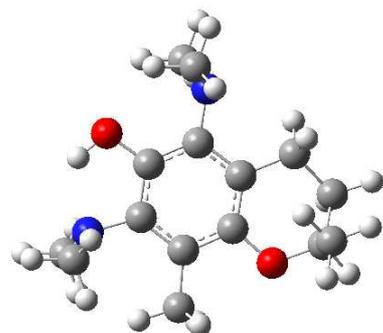
Composé 5

R1 :CH3, R2 :CH3



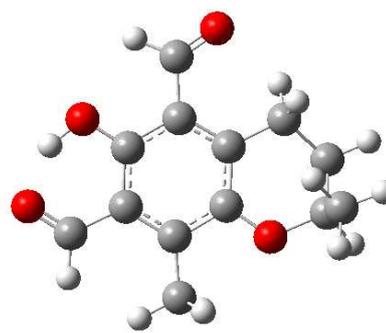
Composé 6

R1 :CH3, R2 :CH3



Composé 7

R1 :CH3, R2 :CH3



Composé 8

R1 :CH3, R2 :CH3

Figure 3 : Structures optimisées des composés 1-8 dans le toluène.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 13 : Distance et polarité de la liaison OH dans le toluène.

	1	2	3	4	5	6	7	8
d(O-H)	0.95906	0.95868	0.95716	0.95693	0.95908	0.96947	0.97636	0.98305
MPA								
Q_O	-0.267	-0.225	-0.150	-0.099	-0.272	-0.316	-0.280	-0.251
Q_H	0.307	0.283	0.255	0.282	0.295	0.333	0.357	0.367
ΔQ	0.574	0.508	0.405	0.381	0.567	0.649	0.637	0.618
NPA								
Q_O	-0.707	-0.708	-0.719	-0.778	-0.719	-0.724	-0.733	-0.703
Q_H	0.478	0.477	0.486	0.464	0.483	0.502	0.500	0.519
ΔQ	1.185	1.185	1.205	1.242	1.202	1.226	1.233	1.222

Le tableau 13 montre que :

- Pour les composés 1-5, les distances O-H sont très voisines. Les distances OH pour les composés 6-7 sont légèrement plus élevées.
- Avec les analyses MPA et NPA, les charges nettes sur les atomes O et H varient d'une molécule à une autre.
- La valeur la plus élevée de l'indice de polarité $\Delta Q = Q_H - Q_O$ correspond au composé 6 (R1=R2= NH2).

ΔQ (Composé 6) = 0.649 pour l'analyse MPA.

On note que l'analyse NPA prédit que la liaison OH la plus polaire correspond au composé 4.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III-2.2-Valeurs des BDE dans le toluène et classification :

Tableau 14 : Valeurs calculées de la BDE dans le toluène.

Composé	R1	R2	H ⁰ (ArOH) (u.a)	H ⁰ (ArO·) (u.a)	BDE (u.a)	BDE (Kcal/mol)
1	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	-656.482995	-655.86443	0.121617	76.3
2	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	-735.056276	-734.437986	0.121342	76.1
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-813.622798	-813.005721	0.120129	75.4
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-892.165431	-891.556308	0.112175	70.4
5	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	-672.546403	-671.938317	0.111138	69.7
6	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	-688.611367	-688.009187	0.105232	66.0
7	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	-845.708067	-845.084526	0.126593	79.4
8	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	-804.577717	-803.933964	0.146805	92.1

H⁰ (atome H) = -0,496948 u.a dans le toluène.

Les valeurs de la BDE présentées dans le précédent tableau 14 Permettent d'établir la classification suivante :

$$\text{BDE}(6) < \text{BDE}(5) < \text{BDE}(4) < \text{BDE}(3) < \text{BDE}(2) < \text{BDE}(1) < \text{BDE}(7) < \text{BDE}(8)$$

Par conséquent, le pouvoir antioxydant de ces composés est comme suit :

$$\mathbf{6 > 5 > 4 > 3 > 2 > 1 > 7 > 8}$$

Remarques :

- Pour le composé 6, la basse valeur de la BDE (BDE=66,0 Kcal/mol) est justifiée par le caractère électro-donneur fort des groupements NH₂ présents en position ortho.
- Pour le composé 8, la grande valeur de la BDE (BDE=92.5 Kcal/mol) est justifiée par le caractère électro-accepteur de groupements CHO présents en position ortho de ce composé [1-3].

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III-2.3- Valeurs des densités de spin dans le toluène :

Tableau 15 : Valeurs des densités de spin sur l'atome O dans quelques ROS.

ROS	HO·	HOO·	CH ₃ O·	CH ₃ OO·
ASD	1.02	0.75	0.92	0.69

Tableau 16 : Valeurs des densités de spin sur l'atome O dans les ArO· .

Composé	R1	R2	ASD
<i>1</i>	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	0.3234
<i>2</i>	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	0.3143
<i>3</i>	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	0.3145
<i>4</i>	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	0.2401
<i>5</i>	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	0.2890
<i>6</i>	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	0.3001
<i>7</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	0.3121
<i>8</i>	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	0.2874

- Le tableau 15 montre que les espèces radicalaires OH, HOO, CH₃O et CH₃OO ont un caractère radicalaire très élevé (ASD > 0.69). Ce qui justifie la grande réactivité radicalaire de ces espèces et par conséquent leur caractère oxydant puissant. De ce fait, les ROS sont à l'origine des dommages apportés aux biomolécules et provoquent le stress oxydant, le vieillissement des cellules et d'autres maladies.
- Le tableau 8 montre que les espèces radicalaires 1-8 ont un faible caractère radicalaire (ASD < 0.33). Ce qui justifie leurs stabilités vis-à-vis des réactions radicalaires et par conséquent ces radicaux ont un caractère oxydant marginal en comparant avec les ROS.

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III-2.4- Valeurs des indices de Fukui dans le toluène :

Tableau 17 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans les composés 1-8.

Mulliken (MPA)					
Composé	R1	R2	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
1	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	-0.450274	-0.073285	0.188
2	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	-0.446904	-0.088029	0.179
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-0.420613	-0.098915	0.161
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-0.354765	-0.081313	0.137
5	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	-0.354765	-0.137784	0.108
6	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	-0.548766	-0.168130	0.190
7	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	-0.385573	-0.050333	0.168
8	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	-0.342955	-0.018069	0.162

Tableau 18 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans les composés 1-8.

Naturelle (NPA)					
Composé	R1	R2	Q ₀ (anion)	Q ₀ (cation)	f ₀
1	<i>CH₃</i>	<i>CH₃</i>	-0,83065	-0.41381	0.208
2	<i>C₂H₅</i>	<i>C₂H₅</i>	-0,82793	-0.42378	0.202
3	<i>i-Pr</i>	<i>i-Pr</i>	-0,83313	-0.43448	0.199
4	<i>t-Bu</i>	<i>t-Bu</i>	-0,84623	-0.47575	0.185
5	<i>CH₃</i>	<i>NH₂</i>	-0,84623	-0.46659	0.190
6	<i>NH₂</i>	<i>NH₂</i>	-0,87346	-0.47377	0.200
7	<i>N(CH₃)₂</i>	<i>N(CH₃)₂</i>	-0,83158	-0.83089	0.000
8	<i>CHO</i>	<i>CHO</i>	-0.73581	-0.38031	0.177

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Tableau 19 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans quelques ROS.

Mulliken (MPA)			
ROS	Q₀ (anion)	Q₀ (cation)	f₀
HO·	-1.174445	0.570281	0.872
HOO·	-0.819176	0.339491	0.579
CH₃O·	-0.874866	0.169249	0.522
CH₃OO·	-0.848001	0.290560	0.569

Tableau 20 : Valeurs des indices de Fukui pour l'atome O dans quelques ROS.

Naturelle (NPA)			
ROS	Q₀ (anion)	Q₀ (cation)	f₀
HO·	-1.38680	0.47549	0.931
HOO·	-0.80209	0.33001	0.566
CH₃O·	-1.06620	-0.21732	0.424
CH₃OO·	-0.79637	0.24217	0.519

- Le tableau 17-18 correspondent aux indices de Fukui radicalaires, dans le toluène, calculés avec les analyses MPA et NPA pour les composés 1-8. Il s'avère que les valeurs sont faibles ($f_0 < 0.21$ pour les analyses MPA et NPA). Cela montre que ces radicaux ne sont pas très favorisés pour effectuer ou subir des attaques radicalaires. Par conséquent, ces radicaux ne sont pas très réactifs et ne constituent pas un danger d'oxydation des biomolécules (lipides, protéines, ADN,...)
- Les tableaux 19-20 correspondent aux indices de Fukui radicalaires calculés pour les ROS avec les analyses MPA et NPA. Les valeurs élevées des indices f_0 ($f_0 > 0.52$ pour MPA et $f_0 > 0.42$ pour NPA) montrent le caractère radicalaire prononcé de ces espèces. Par conséquent, ces espèces sont caractérisées par une grande réactivité radicalaire et sont à l'origine du phénomène d'oxydation.

Conclusion

Les calculs effectués en phase gazeuse et dans le toluène (phase lipidique) montrent que le composé 6 est le plus puissant entre tous les autres composées et cela est justifié par :

- *La plus faible valeur de la BDE.*
- *La plus grande polarité de la liaison O-H phénolique à l'exception de l'analyse NPA dans le toluène.*

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

Références du chapitre III :

- [1] J. S Wright, E. R Johnson, G. A. DiLabio, (2001) *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1173-1183.
- [2] M.Najafi, M. Zahedi, E. Klein, (2011) *J. Comput. Theor.Chem.*, **978**, 16–28.
- [3] A. T. E. Ardjani, S. M. Mekelleche, (2016) *J. Mol. Mod.*, **22**, 302.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans ce mémoire, nous nous mené une étude théorique DFT des effets de substituants sur le pouvoir antioxydant des dérivés du tocophérol. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et dans le toluène comme solvant modèle pour la phase lipidique en utilisant la fonctionnelle M05-2X combinée à la base 6-311++G (d, p).

Dans la 1^{ère} partie de notre travail, nous avons justifié par le calcul de la BDE en phase gazeuse et en solution que le α -tocophérol est le plus puissant des quatre dérivés (α , β , δ et γ) du tocophérol. Il s'avère également que la liaison OH dans le α -tocophérol est la plus polaire ce qui explique la facilité du transfert de l'atome d'hydrogène via le mécanisme HAT qui est favorisé en phase gazeuse et en milieu peu polaire.

Dans la 2^{ème} partie de ce travail, nous avons analysé les effets des substituants électro-attracteurs (CHO) et électro-donneurs (CH₃, C₂H₅, i-Pr, t-Bu, NH₂) en position ortho sur la polarité de la liaison OH et sur les valeurs de la BDE. Les résultats obtenus en phase gazeuse et dans le toluène montrent que :

- Les substituants électro-accepteurs (Exemple : CHO) augmentent la valeur de la BDE du α -tocophérol et par conséquent diminuent son pouvoir antioxydant.
- Les substituants électro-donneurs (Exemples : CH₃, C₂H₅, i-Pr, t-Bu, NH₂)) diminuent la valeur de la BDE du α -tocophérol et par conséquent augmentent son pouvoir antioxydant
- La valeur de la BDE la plus faible correspond au dérivé 6 (R₁=R₂= NH₂).
- La liaison OH la plus polaire correspond au dérivé 6 (R₁=R₂= NH₂) à l'exception de l'analyse NPA en solution.

Le calcul des densités de spin et des indices de Fukui radicalaire sur l'atome O des radicaux 1-8 formés montrent que les espèces radicalaires 1-8 ont un faible caractère radicalaire (faible valeurs de densités de spin et des indices de Fukui f_0). Ce qui justifie leurs stabilités vis-à-vis des réactions radicalaires et par conséquent ces radicaux ont un caractère oxydant marginal. En revanche, les valeurs élevées des densités de spin et des indices de Fukui f_0 sur l'atome O pour les espèces radicalaires oxygénées réactives ROS (OH, HOO, CH₃O et CH₃OO) montrent une grande réactivité radicalaire de ces espèces et par conséquent leurs caractères oxydant puissant.

CONCLUSION GENERALE

De ce fait, les ROS sont à l'origine des dommages apportés aux biomolécules et provoquent le stress oxydant, le vieillissement des cellules et d'autres maladies dangereuses comme : le cancer, les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, ...

Comme perspectives, nous envisageons :

- D'étudier la cinétique et de calculer les constantes de vitesse des réactions de piégeage du α -tocophérol et du dérivé prédit comme antioxydant potentiel (composé 6 par exemple) avec les espèces oxygénés réactives HO \cdot et HOO \cdot .
- D'analyser les effets de substituants sur le pouvoir antioxydant des autres composés liposolubles et hydrosolubles afin d'améliorer leur pouvoir antioxydant.
- D'étudier les différents mécanismes d'anti-oxydation en présence de solvants apolaires et polaires.

الخلاصة

الهدف من الدراسة النظرية المقدمة في هذه المذكرة هو:
- تبرير باستعمال الحسابات الكمية أن قدرة مضاد الأكسدة لـ α -tocophérol أحسن من β , γ , δ -tocophérol.
- تحليل تأثير المستبدلات على قدرة مضاد الأكسدة لـ α -tocophérol وذلك بحساب BDE (Bond dissociation enthalpy)، كثافة السبين و مؤشرات Fukui الجذرية.
بينت النتائج المحصل عليها أن وجود مستبدل معطي للإلكترونات قوي، يؤدي إلى تناقص معتبر لـ BDE وبالتالي إلى ارتفاع قدرة مضاد الأكسدة لـ α -tocophérol.

الكلمات المفتاحية: α -tocophérol ، تأثير المستبدلات، مضاد الأكسدة، BDE ، كثافة السبين، مؤشرات Fukui الجذرية.

Résumé

L'objectif de l'étude théorique menée dans ce mémoire est de :

- Justifier par les calculs quantiques que le pouvoir oxydant du α -tocophérol est meilleur que ceux du β , γ , δ -tocophérol.
- Analyser les effets de substituants sur le pouvoir antioxydant du α -tocophérol par le calcul de la BDE (Bond dissociation enthalpy), des densités de spin et des indices de Fukui radicalaires.

Les résultats obtenus ont montré que la présence d'un substituant electro-donneur fort en position ortho diminue considérablement la BDE et augmente ainsi le pouvoir antioxydant du α -tocophérol.

Mots-clés : α -tocophérol, effets de substituants, antioxydant, BDE, densité de spin, indices de Fukui radicalaires.

Abstract

The goal of the theoretical study performed in this memorandum is :

- To justify using quantum chemistry calculations that the antioxidant power of the α -tocopherol is better than those of β , γ , δ - tocopherol.
- To analysis, the substituent effects on the antioxidant power of the α -tocopherol by the calculation of BDE (Bond dissociation enthalpy), spin densities and radical Fukui indices.

The obtained results show that the presence of a strong electron-donating group in the ortho position diminishes the BDE and consequently increases the antioxidant power of the α -tocopherol.

Keywords: α -tocopherol, substituent effects, antioxidant, BDE, spin density, radical Fukui indices.