

RÉPUBLIQUE ALGÉRIÈNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEM



Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Spectrochimie et Pharmacologie Structurale

Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire

## MEMOIRE

Pour obtenir le diplôme de

*MASTER EN CHIMIE PHYSIQUE*

*(Option: Chimie analytique)*

Présenté par

**Mr EL-HADJ SAID Anes**

### ÉTUDE CHIMIE PHYSIQUE DE L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE D'UNE SERIE DE COUMARINES

Soutenu publiquement le : 29/06/2015 devant la commission d'examen:

Mr. Benamar DAHMANI	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Président
Melle Latifa NEGADI	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Examineur
Mr. Chaouki SELLES.	MC-A	U. A. Belkaid de Tlemcen	Examineur
Mr. S. M. MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Encadreur

### **\*\*\* REMERCIEMENTS \*\*\***

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé aux laboratoires de recherche « Spectrochimie et Pharmacologie Structurale » et « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire » du département de Chimie Faculté des sciences, Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen).*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur S.M. MEKELLECHE, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour m'avoir guidé durant mon travail avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ces connaissances en chimie quantique.*

*J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur. B. DAHMANI, Professeur à l'Université A. Belkaïd 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 Melle L. NEGADI, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen et à Monsieur C. SELLES, Maître de Conférences A à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à tous les collègues des laboratoires de recherche « Spectrochimie et Pharmacologie Structurale » et « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire » et en particulier à Monsieur ARDJANI Ahmed Taki Eddine pour son aide précieuse. Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*A mes parents*

*A ma grand-mère*

*A mes frères et sœurs*

*A mes oncles et à mes tantes*

*A mes collègues du laboratoire*

*A mes amis(es)*

*A tous ceux qui me sont chers*

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
Références .....	4
 <b>CHAPITRE I: L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE</b>	
Introduction .....	5
I.1.Stress oxydatif .....	5
I.1.1. Les radicaux libres .....	6
I.1.2. Nature des radicaux libres .....	6
I.1.2.1. Les radicaux libres primaires.....	6
I.1.2.2. Les radicaux libres secondaires .....	8
I.2. Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques .....	9
I.2.1.Oxydation des protéines .....	9
I.1.2. Oxydation de l'ADN .....	9
I.3.Antioxydants .....	11
I.3.1.Classification des antioxydants .....	12
I.3.1.1. Les antioxydants enzymatiques .....	12
I.3.1.2. Les antioxydants non enzymatiques .....	14
I.3.1.3. Les antioxydants de synthèses .....	17
I.3.1.4. Les antioxydants naturels .....	18
I.3.2. Propriétés chimiques des polyphénols .....	23
I.4. Mécanismes d'action contre les radicaux libres .....	23
Références du chapitre I .....	26

## CHPITRE II: METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

Introduction .....	28
II.1. Méthodes de Hartree-Fock-Roothaan .....	29
II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree .....	29
II.1.2. Méthodes de Hartree-Fock .....	29
II.1.3. Méthodes de Hartree-Fock-Roothaan .....	29
II.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) .....	30
II.2.1. Fondements de la théorie DFT .....	30
II.2.2. Méthode de Kohn et sham .....	32
II.2.3. Approximation de la densité locale LDA .....	34
II.2.4. Méthode $X\alpha$ .....	36
II.2.5. Approximation de la densité de spin locale LSDA .....	36
II.2.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) .....	36
II.2.7. Fonctionnelle hybride B3LYP .....	38
II.3. Bases d'orbitales atomiques .....	38
Références du chapitre II .....	42

## CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction .....	44
III.1. Analyse expérimentale de l'activité anti-oxydante des coumarines 1-6 .....	47
III.2. Méthodologie des calculs .....	48
III.3. Etude structurale .....	48
III.4. Descripteurs théoriques de l'activité anti-oxydante .....	51
III.5. Détails des calculs théoriques .....	52
III.6. Résultats et discussion .....	53
III.6.1. Energies des radicaux selon la position du groupement OH .....	53
III.6.2. Calcul de l'enthalpie de dissociation de la liaison OH (BDE) .....	55

III.6.3. Calcul du potentiel d'ionisation IP .....	58
III.6.4. Calcul de l'enthalpie de dissociation du proton (PDE) .....	60
III.6.5. Calcul de l'affinité protonique PA .....	63
III.6.6. Calcul de l'enthalpie de transfert de l'électron ETE .....	66
III.6.7. Calcul du descripteur pour le mécanisme SET-PT.....	69
III.6.8. Calcul du descripteur pour le mécanisme SPLET .....	70
III.7. Prédiction du type du mécanisme .....	71
III.7.1. Classement selon le descripteur BDE (mécanisme HAT) .....	71
III.7.2. Classement selon les 3 mécanismes possibles dans différents milieux ....	72
III.8. Prédiction théorique d'un composé plus antioxydant que les composés 1-6 .....	74
Conclusion .....	75
Références du chapitre III .....	76
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>77</b>

## Liste des abréviations

NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
GSSH	Glutathion oxydé.
G6PD	Glucose-6-phosphate-déshydrogénase
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxyde d'hydrogène
HOCl	Acide hypochloride
ONOO•	Peroxynitrite
ROO•	Radical peroxy
LOO•	Radical peroxy
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ADN	Acides désoxyribonucléiques
AntH	Antioxydant
ArOH	Phénol
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
GSS	Glutathion réduit.
TOH	Tocophérol
LDL	Lipoprotéines de faible densité.
OME	Acide 4, 5-dihydroxy-3-methoxy benzoïque
MMP	Métallo protéinase matriciel
ArO•	Aryloxyl
GP	Glutathion peroxydase
UV	Ultra violet
O <sub>2</sub> • <sup>-</sup>	Anion superoxyde
OH•	Radical hydroxyle
RO•	Radical oxyl
GA	Acide gallique
PI	Potentiel d'ionisation.

BDE	Bond dissociation enthalpy
HAT	Hydrogen atom transfer
SET-PT	Single-Electron Transfer – Proton Transfer
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DFT	Density Functional Theory
GGA	Generalized Gradient Approximation Gaussian
GTO	Type Orbital Gaussian
HF	Hartree-Fock
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
STO	Slater-Type- Orbital



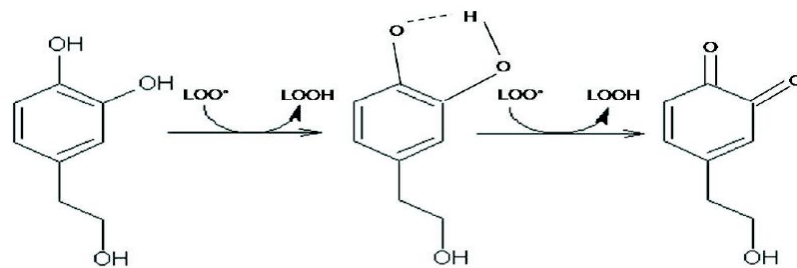
# **INTRODUCTION GENERALE**

L'oxygène est essentiel pour la vie de tous les organismes eucaryotes. Cependant, même dans les réactions métaboliques fondamentales se produisant dans les cellules, les formes réactives de l'oxygène (ROS : Reactive Oxygen Species) sont capables d'endommager diverses biomolécules telles que les protéines, les acides désoxyriboses nucléiques (l'ADN) ou des acides gras polyinsaturés [1-2]. En plus de la production normale des radicaux libres dans la cellule durant la respiration et le métabolisme, les quantités excessives des ROS peuvent se former et leurs taux sont élevés durant les stress oxydatif en raison de l'inflammation, l'activité physique intensive, l'ischémie ou un traumatisme [3]. La carence en substances nutritives protectrices nécessaires ou en d'autres substances anti-oxydantes dans le régime alimentaire ou dans certaines conditions héréditaires pathologiques peuvent aussi affecter négativement l'équilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants dans le corps. Si la quantité des radicaux libres et le stress oxydatif excèdent la capacité du système de défense antioxydant du corps, des dégâts oxydatifs peuvent en résulter. En effet, l'oxydation des lipides, des hydrates de carbone, des protéines et des acides nucléiques a été associée à des maladies cardiovasculaires et neurologiques, l'inflammation chronique et le cancer [4].

Bien que la relation entre le stress oxydatif et les maladies demeure imprécise [5], les radicaux libres sont produits en plus grandes quantités lors de certaines maladies dégénératives. Pour maintenir l'équilibre antioxydant-prooxydant, le corps humain est protégé contre le stress oxydatif par un système d'antioxydant [6]. Le système de défense antioxydant consiste en un réseau enzymatique, non enzymatique, naturel et de synthèse, agissant synergiquement. Les facteurs enzymatiques, par exemple, le superoxyde dismutase (sod), la catalase et la glutathion peroxydase neutralisent les résidus oxydant. Un autre type de défense non enzymatique : le tocophérol a une importance cruciale dans la protection des molécules lipophiles, en raison de son radical stable et de ses propriétés moléculaires, il protège efficacement les membranes cellulaires contre l'oxydation.

Les polyphénols sont des antioxydants naturels qui constituent un autre type de défense. Ils jouent un rôle potentiel par leurs effets protecteurs. Les polyphénols sont des micronutriments particulièrement abondants dans les fruits, les céréales et les légumes ainsi que dans des boissons comme le thé, le café ou les jus de fruits. Ses métabolites secondaires, sont impliqués dans des nombreuses facettes des systèmes biologiques des plantes : pigmentation, mécanismes de croissance et de reproduction, protection contre les prédateurs. Ces composés d'intérêt biologique sont caractérisés par la présence d'au moins un motif

phénolique (cycle aromatique sur lequel viennent se greffer un ou plusieurs groupements – OH). Une des particularités des polyphénols réside dans leur incroyable diversité, puisque l'on dénombre à l'heure actuelle plus de 8000 composés phénoliques. Leurs effets positifs qu'ils exercent sur l'organisme humain en leur qualité d'antioxydants ont commencé à être reconnus, notamment dans le domaine de la médecine préventive. En effet, les polyphénols possèdent non seulement des propriétés anticancéreuses et anti-sclérotiques mais aussi la faculté de combattre les caries et les diarrhées, Ils peuvent également participer à la bonne conservation de certains aliments transformés, comme l'huile d'olive, en limitant l'oxydation des lipides qu'ils contiennent [6].



**Figure 1** : Stabilisation d'un radical par composé phénolique [8]

Les composés phénoliques constitués de trois grandes catégories : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, et les coumarines [9]. Ils ne se rencontrent pas dans la nature à l'état libre, mais sous forme d'esters ou plus généralement sous forme d'hétérosides.

Les principaux radicaux libres oxygénés (les radicaux primaires) sont: le radical anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) est un radical très important, d'une part, parce qu'il est responsable de désordres biologiques et d'autre part parce qu'il est à l'origine de la formation d'autres espèces très réactives comme le radical hydroxyle  $HO^{\cdot}$  qu'est la cause d'apparition d'autres radicaux ce qu'on appelle les radicaux secondaires. Les polyphénols désactivent ces radicaux libres *via* trois mécanismes :

- ✓ **Transfert d'atome d'hydrogène** (*Hydrogen Atom Transfer HAT*)
- ✓ **Transfert d'électron suivi d'un transfert de proton** (*Single-Electron Transfer – Proton Transfer SET-PT*):
- ✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron** (*Sequential Proton Loss - Electron Transfer: SPLET*)

L'objectif du travail présenté dans ce mémoire est de mener une étude théorique de l'activité antioxydante de six composés coumarines afin de les classer par ordre de pouvoir antioxydant. L'étude a été effectuée en phase gazeuse et en solution dans des milieux de polarités différentes (benzène, acétone, méthanol, eau). Les conformations possibles des composés ont été prises en considération ainsi que les différentes possibilités selon la position du groupement OH phénolique. Les composés étudiés sont :

7-Hydroxy-4-methylcoumarine (1)

5,7-dihydroxy-4-methylcoumarine (2)

6,7-dihydroxy-4-methylcoumarine (3)

6,7-dihydroxycoumarine (4) ;

7, 8-dihydroxy-4-methylcoumarine (5)

Ethyl 2-(7, 8-dihydroxy-4-methylcoumar-3- yl)-acétate (6).

Après le classement théorique de l'activité anti-oxydante de ces 6 composés et la comparaison avec les résultats expérimentaux disponibles, nous avons effectué une prédiction théorique d'un composé « hypothétique » possédant une activité anti-oxydante plus puissante que les 6 composés précédents.

Le manuscrit de ce mémoire est présenté en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous avons présenté un bref rappel bibliographique sur l'activité antioxydante (stress oxydatif, radicaux libres, nature des radicaux libres, antioxydants, classification des antioxydants, les mécanismes d'action contre les radicaux libres).
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique (méthode de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes DFT). Une description succincte des bases d'orbitales atomiques a été présentée dans le même chapitre.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté et discuté les résultats obtenus concernant l'étude théorique de l'activité anti-oxydante des coumarines.

## Références

- [1] Halliwell & Gutteridge (1986). *Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts*. Arch Biochem Biophys 246:501-514.
- [2] Gruber & al (2008). *The mitochondrial free radical theory of ageing where do we stand?* Front Biosci 13:6554-6579.
- [3] Halliwell & Gutteridge (1984) a. *Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage*. Lancet 2:1095.
- [4] Butterfield & al (2002). *Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death*. Neurobiol Aging 23:655-664.
- [5] Buettner & Schafer (2000). *Free radicals, oxidants, and antioxidants*. Teratology 62:234.
- [6] Masella & al (2005). *Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes*. J Nutr Biochem 16:577-586.
- [7] C. Boubekri (2014). *Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanum melongena par des techniques électrochimiques*. Thèse de Doctorat: Université Mohamed Khider – Biskra.
- [8] E. Tripoli & al (2005). *La Guardia, The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health*. Nutrition Research Reviews. 18(1):98-112.
- [9] A. Christer & al (1999). *Glycoalkaloids in tomatoes, eggplants, pepper and two Solanum species growing wild in the Nordic countries*. J. Nordic Council of Ministers, p 65.

# CHAPITRE I

## L'ACTIVITÉ ANTI-OXYDANTE

**Introduction :**

Les antioxydants ont une grande importance dans les systèmes biologiques contre le stress oxydatif qui est la cause de différentes maladies telles que : les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, l'inflammation chronique, diabète, et certains types de cancer et aussi responsable sur le vieillissement humain [1].

L'utilisation des antioxydants en pharmacologie est largement étudiée pour traiter notamment les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives. Toutefois, on ne sait pas encore si le stress oxydatif est la cause ou la conséquence de ces maladies. Les antioxydants sont aussi des ingrédients importants des compléments alimentaires utilisés pour entretenir la santé et prévenir certaines maladies, comme le cancer ou les maladies coronariennes. Même si des études suggèrent que les compléments d'antioxydants sont bénéfiques pour la santé [2], de larges études cliniques ne leur ont pas trouvé d'avantages particuliers et ont même retrouvé qu'un excès de suppléments (ou compléments) en antioxydants pouvait parfois avoir des effets négatifs [3].

La majorité de ces antioxydants actifs se trouvent naturellement dans les fruits, les végétaux, les épices et les plantes médicinales qui recouvrent un grand nombre du groupes des composés phénoliques : les flavonoïdes, les tanins, les coumarines, les acides phénoliques...

**I-1-Stress oxydatif**

Il y a des molécules pro-oxydantes (composés comportent une grande quantité d'oxygène) appelées les radicaux libres, qui sont produites chaque jour dans l'organisme et qui sont surveillées par les antioxydants. Toutefois, une production excessive de ces molécules réactives ou une insuffisance des mécanismes antioxydants peut déséquilibrer la balance oxydant/antioxydant [4]. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes (exposition importante au soleil, radioactivité artificielle ou naturelle), la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation du tabac et d'alcool, la prise de certains médicaments, la pratique du sport intensif et tout processus susceptible de surcharger les réactions de détoxification hépatique, notamment une perte de poids importante [4].

***1.1.1- les radicaux libres***

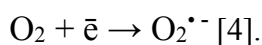
Un radical libre est une molécule ou un simple atome qui contient un ou plusieurs électrons non appariés (célibataires). Dans une molécule, les doublets électroniques sont localisés dans des orbitales liantes, non liantes ou anti-liantes. L'orbitale d'un électron célibataire peut être liante, non liante ou antiliante, et ceci a des conséquences sur les propriétés chimiques et structurales du radical libre [5]. Un radical libre est le plus souvent instable, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes ou molécules pour remplir son orbitale et devenir plus stable : il va donc se réduire par un oxydant d'un autre composé [4].

***1.1.2-Natures des radicaux libres******1.1.2.1- Radicaux libres primaires (Espèces Réactives de l'Oxygène ERO):***

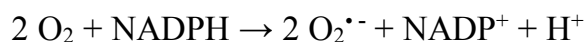
Notre organisme a besoin d'énergie pour fonctionner correctement. Les cellules transforment les nutriments apportés par l'alimentation en énergie et en eau. Cette transformation génère environ 2% des molécules d'oxygène qui est transformé en anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) [4]. L'oxygène peut s'avérer nocif en raison de son caractère oxydant. Il est à l'origine de la formation des dérivés plus réactifs appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) [4].

**➤ *Radical libre superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )***

Dans l'organisme, une partie de l'oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant alors la formation du chef de file des espèces oxygénées réactives : l'anion superoxyde



Ou le NADPH (est une enzyme membranaire) oxydase qui catalyse la réduction à un électron de l'oxygène moléculaire :



L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) et sa forme acide ont une faible réactivité. L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) donne naissance au radical hydroxyle  $HO^{\cdot}$  très réactif. Lors de la respiration mitochondriale, le dioxygène se réduit en eau. Les étapes de la réduction sont de 1 ou 2 électrons, mais aucun intermédiaire moléculaire ou radicalaire ne devrait sortir. Or il se

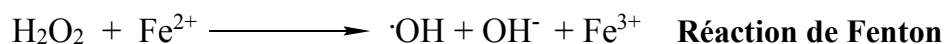


produit des fuites de radicaux ( $O_2^{\cdot-}$ ) qui sortent dans le cytosol (1 à 2 % du dioxygène respiré).

Dans le cytosol (pH = 7.4) les radicaux superoxydes sont sous forme déprotonée, ce sont des oxydants ou des réducteurs doux, peu réactifs avec les bio-polymères qui ne contiennent pas un cation métallique [6].

➤ **Radical libre hydroxyle  $\cdot OH$**

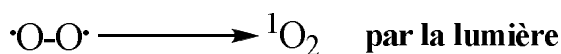
Le radical hydroxyle  $HO\cdot$  a gagné une attention grandissante de la part de la communauté scientifique : son rôle majeur dans des maladies telles que le cancer et le SIDA [7]. Le radical libre hydroxyle ( $OH\cdot$ ) est très réactif dans les milieux biologiques, il produit principalement à partir de l'anion superoxyde au cours de la réaction d'Haber –Weiss et la Réaction de Fenton :



Le radical hydroxyle est donc un oxydant très puissant, constituant certainement le radical libre le plus toxique en biologie et serait à l'origine de la production des radicaux libres « secondaires », suite à sa réaction avec différents composés cellulaires [4].

➤ **Oxygène singulet:  $^1O_2$**

Lorsque l'énergie est apportée à l'oxygène triplet, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules. Il est formé selon la réaction suivante :



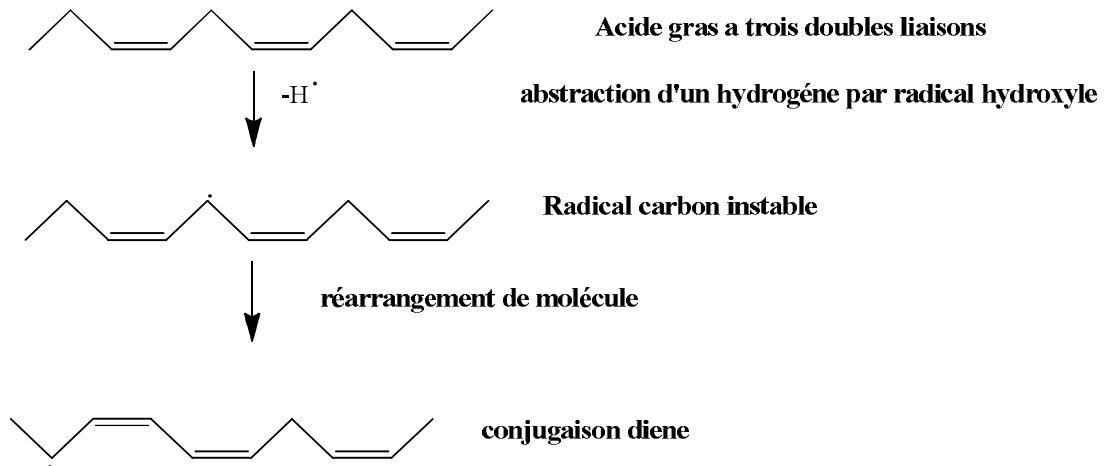
➤ **D'autres espèces réactives de l'oxygène**

Les espèces réactives de l'oxygène comprennent non seulement les radicaux libres oxygénés mais aussi les radicaux libres dérivant d'autres espèces que l'oxygène par exemple : l'acide hypochloreux ( $HClO$ ), le monoxyde d'azote  $NO\cdot$  qui se combine aisément avec le ( $O_2^{\cdot-}$ ) pour former le peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ), agent non radicalaire à la fois oxydant et nitrosant [4].

**I.1.2.2- Radicaux libres secondaires**

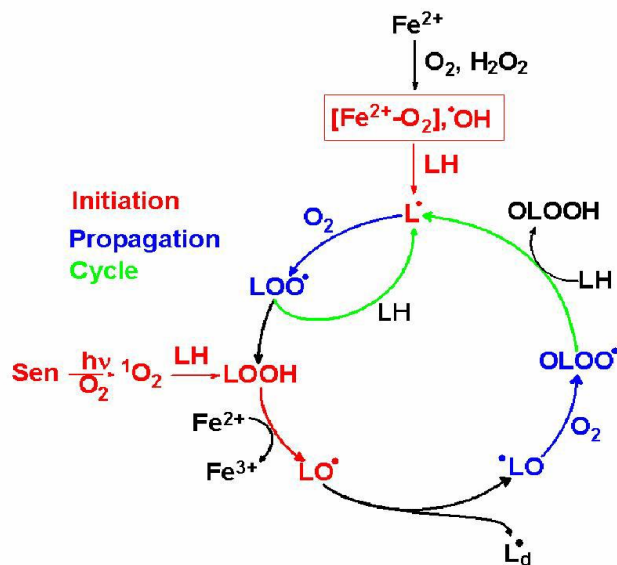
➤ **Radicaux organiques  $R\cdot$ ,  $RO\cdot$ ,  $R-S\cdot$ ,  $LOO\cdot$**

Les radicaux libres organiques (R correspond au substituant) Produit à partir de ROH, RH (e.g. au carbone d'une double liaison dans un acide gras) ou de RSH par une attaque de  $OH\cdot$  [8].



**Figure I.1:** Radical libre organique Produit à partir d'un acide gras par une attaque de  $OH\cdot$

Et le radical organique peroxyde  $LOO\cdot$  qui produit durant la dégradation lipidique [8].



**Figure I.2 :** Les différentes étapes de la peroxydation des lipides.

## **I.2- Le stress oxydatif comme facteur de risque des maladies chroniques**

### ***I.2.1- Oxydation des protéines***

Les dommages oxydatifs créés sur les protéines entraînent des modifications de leur chaîne peptidique telles que des ruptures, l'oxydation spécifique de certains acides aminés et des altérations de charges électriques menant souvent à leur dégradation par protéolyse. L'altération du centre Fer-Soufre de certaines enzymes par  $O_2^{\cdot-}$  est suivi de l'inactivation de leur activité enzymatique. Une série de rapports montrant une relation positive entre l'âge et l'augmentation du contenu en protéines carbonylées ainsi qu'entre l'âge et la perte de fonctionnalité des enzymes appuient l'hypothèse que l'accumulation de protéines oxydées accélère le processus du vieillissement. Par conséquent, cette accumulation risque fortement d'augmenter le risque de développer une maladie chronique. C'est d'ailleurs le cas de la maladie d'Alzheimer pour laquelle il a été suggéré que les dommages oxydatifs aux protéines soient responsables de la formation des dégénérescences neurofibrillaires, des plaques séniles et de la mort de nombreux neurones au cours du développement de la maladie. La quantification des protéines carbonylées est une méthode simple et appropriée pour l'étude des maladies reliées au stress oxydatif. Les dommages oxydatifs aux protéines favorisant le développement de nombreux problèmes de santé reliés à l'oxydation, les protéines carbonylées représenteraient donc un marqueur de risque de maladies chroniques intéressant [8].

### ***I.2.2- Oxydation de l'ADN et le cancer***

Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, soit l'initiation, la promotion et la progression du cancer. Puisque le risque de développer un cancer est associé à l'accumulation de dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers ont reçu une attention croissante au cours des dernières années. C'est le cas, entre autres, du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-HO-dG), une forme majeure de dommage oxydatif à l'ADN reconnu pour être grandement impliqué dans la carcinogenèse de par sa capacité à induire une mutation, plus précisément une substitution des bases azotées complémentaires G-C (guanine-cytosine) par les bases azotées T-A (thymine-adénine). Le radical hydroxyle, pour sa part, peut induire de nombreuses lésions aux bases azotées et certaines molécules d'ADN modifiées qui en découlent ont un pouvoir mutagène. Une mutation de l'ADN est considérée comme étant une étape cruciale dans le développement d'un cancer. Des niveaux élevés de mutations dues à l'oxydation ayant été

observés dans de nombreuses tumeurs, il devient très plausible d'affirmer que les dommages oxydatifs soient fortement impliqués dans l'étiologie du cancer. De plus, il existe une relation positive entre les dommages oxydatifs à l'ADN et le risque de développer un cancer au cours de la vie. Un acteur important à considérer dans le développement du cancer est celui de la mutation du gène suppresseur de tumeur, un facteur de transcription dont le rôle est de stopper la division cellulaire. Des mutations du gène se retrouvent dans 50% des lésions cancéreuses et ce sont les dommages oxydatifs qui sont responsables de certaines substitutions (cytosine en thymine et guanine en adénine) fréquemment retrouvées dans ce gène muté.

Bien que les mutations représentent une conséquence majeure des dommages oxydatifs à l'ADN, elles ne sont pas les seules. En effet, ces mêmes dommages ont la capacité d'altérer l'expression génique par l'entremise de dommages aux séquences promotrices, de modifier les patrons de méthylation de l'ADN, d'accélérer le raccourcissement des télomères et d'accroître l'instabilité des microsatellites, toutes des caractéristiques typiques des cellules cancéreuses. Il a été proposé que ces modifications, y compris les dommages oxydatifs, soient utilisées comme marqueurs de risque de cancer [8].

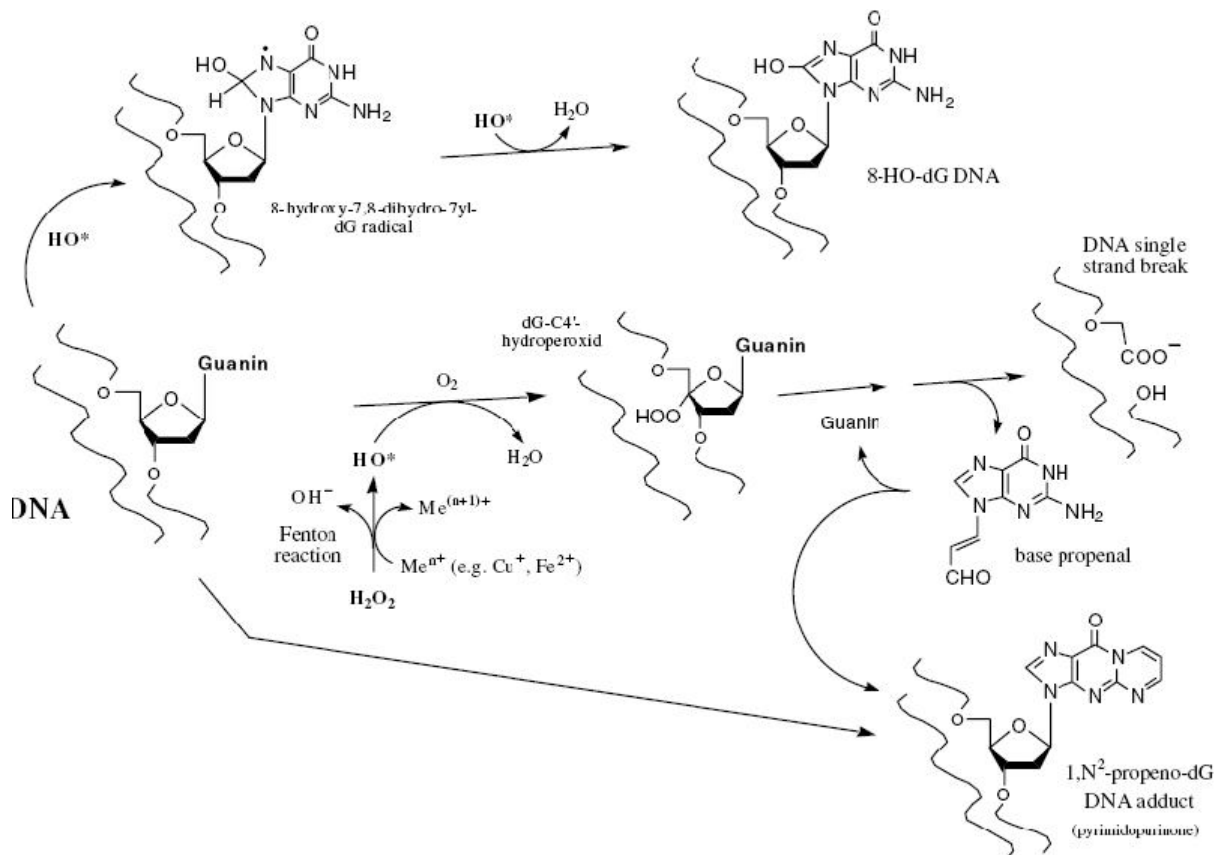
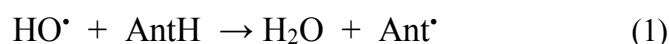


Figure I.3 : Dommages causés par les ERO au niveau de l'ADN [4].

### I.3- Les antioxydants

De nombreuses espèces oxydantes sont produites et bien qu'elles soient souvent indispensables à l'organisme, elles ne sont pas moins responsables de dégâts importants. Pour faire face à ces produits oxydants délétères, le corps humain possède tout un arsenal de défenses que l'on qualifie d'antioxydants. Mais bien que le terme « antioxydant » soit fréquemment utilisé, il est difficilement définissable car il couvre un large nombre de molécules et des domaines très divers comme l'alimentation, l'industrie chimique, l'industrie pharmaceutique [9]. *Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance (molécule) qui présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable pour empêcher ou ralentir l'oxydation de ce substrat* [10]. Les antioxydants sont des composés puissants qui peuvent neutraliser les radicaux libres impliqués dans la dégradation cellulaire, et nous aident ainsi à garder une vie active et saine. Quelques antioxydants sont fabriqués par le corps humain, d'autres tels les vitamines et polyphénols, doivent être apportés par notre alimentation [8].

Les antioxydants réagissant avec les radicaux libres et forment des nouveaux radicaux inactifs (les réactions (1) et (2)) ou chélatent des métaux de transition pour former des complexes inactifs:



Récemment, Kirsch et De Groot ont montré un autre mode possible de l'activité antioxydante, à savoir, "la réparation" des biomolécules par l'action réciproque des radicaux libres se formant avec les antioxydants (voir les réactions (3) et (4)).



Ces deux réactions (3) et (4) se produisent dans les systèmes biologiques, donc il y a une compétition entre la réaction "de réparation" (4) et la réaction des biomolécules libérant le radical R avec le dioxygène (réaction (5)) :



### I.3.1-Classification des antioxydants

Les antioxydants sont classés dans quatre catégories différents : [4]

- 1- les antioxydants enzymatiques
- 2- les antioxydants non enzymatiques
- 3- les antioxydants de synthèse
- 4- les antioxydants naturels

#### I.3.1.1-Les antioxydants enzymatiques

Pour contrôler la production permanente des ROS, les organismes vivants possèdent des systèmes de défense qui les protègent contre les dommages des ROS. Ces défenses permettent de maintenir la concentration en espèces radicalaires à un taux basal (homéostasie physiologique). En effet, elles possèdent une grande affinité pour les ROS, avec lesquelles elles réagissent très rapidement pour les neutraliser. [11] Trois types d'enzymes antioxydantes sont mis en œuvre pour la destruction des espèces réactives de l'oxygène [4]. Les antioxydants enzymatiques (La superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion Peroxydase et la glutathion reductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS. (Figure I-4).

- ***Les superoxydes dismutases (SOD)***

La famille des superoxydes dismutases comporte trois isoformes (SOD1, SOD2, SOD3) dont le rôle est la dismutation de deux anions superoxyde en espèces oxygénées moins réactives que sont H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et O<sub>2</sub>. [12]

L'activité des SOD est dépendante des apports nutritionnels en cuivre et à un moindre degré en zinc. [13]



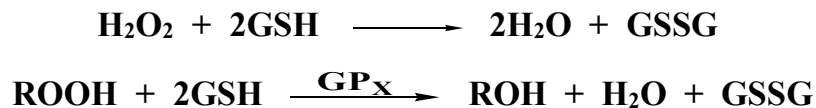
- ***Les catalases***

Elles réduisent le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en libérant de l'oxygène et de l'eau. Elles sont localisées surtout dans les peroxysomes. Elles n'éliminent pas la totalité du peroxyde d'hydrogène, mais leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux. [14]

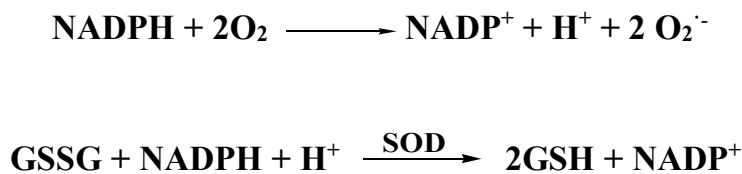


- *Les glutathions peroxydases et réductases (GSHP<sub>x</sub>)*

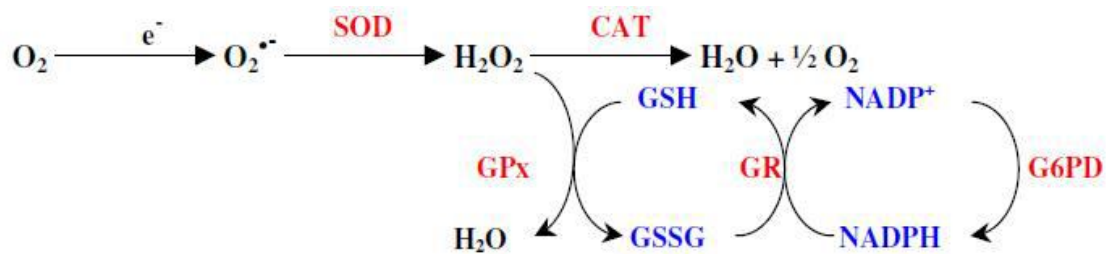
Ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. Le rôle de la glutathion peroxydase (GPx) est de réduire d'une part le peroxyde d'hydrogène en molécule d'eau, et d'autre part les hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcools. Lors de cette réaction, qui demande l'intervention de deux molécules de glutathion (GSH), celles-ci se transforment en glutathion-disulfure (GSSG) [15] :



La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG. Au cours de cette réaction, la glutathion réductase utilise un cofacteur, le NADPH (est une enzyme membranaire qui catalyse la réduction de l'oxygène selon:



Cette réaction produit du NADP<sup>+</sup> qui sera régénéré en NADPH pour une utilisation ultérieure, par une autre enzyme, le G6PD (glucose-6-phosphate-déshydrogénase) :



**Figure I.4 :** Principales étapes de la défense enzymatique contre les espèces réactives de l'oxygène.

### I.3.1.2-Les antioxydants non enzymatiques

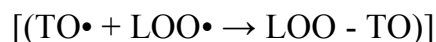
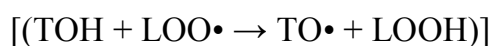
Ce sont des antioxydants capables de prévenir les dommages oxydatifs. Ils peuvent se comporter comme des piègeurs des radicaux libres par les interventions directes sur les molécules pro-oxydantes ou indirectes [4]. Ils protègent les biomolécules (acides nucléiques, les protéines, les lipides...). Leur action peut être paradoxale, car selon la composition de leur environnement, sous certaines conditions (présence des métaux de transitions), ils peuvent se comporter comme des pro-oxydants (l'acide ascorbique ne peut exercer son action antioxydante qu'en l'absence d'ions de métaux de transition [8]).

Les molécules et les macromolécules pouvant agir comme piègeurs sont présentes dans les compartiments extra et intracellulaires, les plus importantes sont présentées ci-dessous selon leurs lipophilicités [8].

#### - *Antioxydants liposolubles:*

Du fait de leur lipophilicité, ils sont incorporés dans les structures lipoprotéiques membraneuses ou circulantes.

- *Tocophérols* (incluant la vitamine E) : ils inhibent la propagation de la peroxydation lipidique [8], Chaque molécule d'alpha-tocophérol peut réagir avec deux radicaux peroxydes

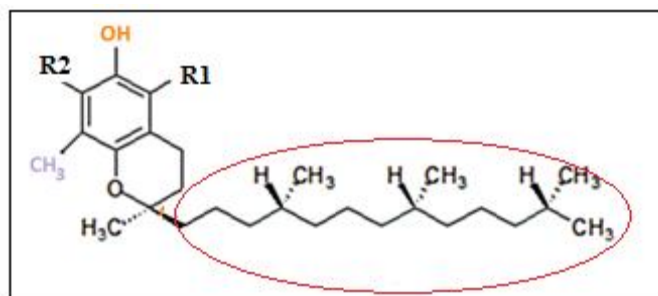


L'alpha-tocophérol agit en se convertissant en radical alpha-tocophéroxyde, peu réactif. Ensuite, le radical migre à la surface de la membrane où il est reconverti en alpha-tocophérol via l'ascorbate [8]. Cependant, s'il y a des quantités excessives d'alpha-tocophérol, celui-ci peut fonctionner comme prooxydant ;



La fonction de la queue phytol du tocophérol (entourée en rouge sur la **Figure I.5**) doit améliorer la solubilité du tocophérol dans les lipides et n'affecte pas leur action antioxydante alors que dans d'autres modèles, la queue est remplacée par un atome d'hydrogène, groupement méthyle ou éthyle.



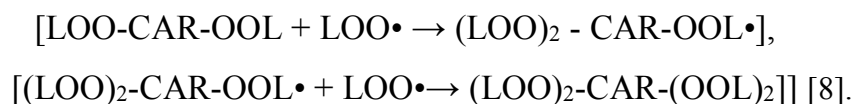


R1= R2 = CH<sub>3</sub>, α- Tocophérol ; R2 = CH<sub>3</sub>, R1 = H, γ-Tocophérol

R1= CH<sub>3</sub>, R2 =H, β- Tocophérol ; R1= R2 = H, δ Tocophérol

**Figure I.5 :** Structures de tocophérols

- *Caroténoïdes* : les caroténoïdes, dont la vitamine A, sont d'excellents piègeurs d'espèces radicalaires grâce à leur système conjugué de doubles liaisons [8]. La beta carotène (CAR) réagirait directement avec le radical peroxy (LOO•) neutralisant au moins deux radicaux peroxy :



- *Bilirubine* : C'est le produit final du métabolisme de l'hème. La bilirubine peut inhiber efficacement la peroxydation lipidique via un mécanisme qui s'apparenterait à celui de l'alpha-tocophérol [8].

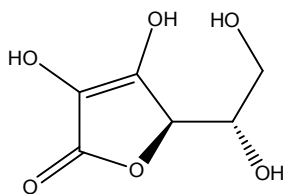
#### **-Antioxydants hydrosolubles:**

Les antioxydants hydrosolubles mentionnés ci-dessous sont connus pour leurs activités extracellulaires sauf l'acide ascorbique qui exerce une activité intra- et extracellulaire.

**A. GSH (glutathion):** un tripeptide qui joue un rôle important comme antioxydant endogène et dans le maintien de l'équilibre d'oxydo-réduction. En fait, le GSH participe à l'élimination du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et des LOOH, en servant de cosubstrat à l'enzyme GSH-Px. Le GSSG formé par cette première réaction est à nouveau réduit en GSH par la GSH réductase, une enzyme qui utilise le NADPH comme cofacteur. Le GSH peut inhiber la peroxydation des lipides et s'avère efficace comme piègeur direct de certains ERO, tels les radicaux OH• et l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub> [8].

**B. *Acide ascorbique (vitamine C)*** : La vitamine C ou acide ascorbique représentée par la (Figure I.6) est une vitamine hydrosoluble, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. Après ingestion, elle passe rapidement dans le sang puis diffuse de façon variable dans tous les tissus. Un apport quotidien minimal d'origine alimentaire est donc nécessaire, celui-ci provient essentiellement des fruits et légumes frais [4].

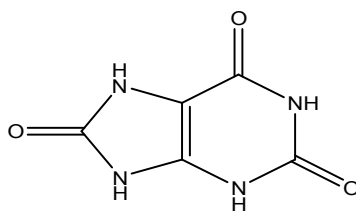
La vitamine C est nécessaire pour des nombreuses fonctions physiologiques de la biologie humaine. La plupart des plantes et des animaux peuvent synthétiser l'acide ascorbique sauf les singes et les humains en raison du manque de l'enzyme gulonolactone oxydase [4].



**Figure I.6** : Acide ascorbique

Elle est un antioxydant puissant hydrosoluble, capable de piéger / neutraliser à des concentrations très faibles les espèces réactives de l'oxygène [4]. Elle est un réducteur susceptible de limiter la peroxydation lipidique et intervient dans la régénération des autres antioxydants tels que les  $\alpha$ -tocophérol [4].

**C. *Acide urique*** : A des concentrations physiologiques, il présente une activité antioxydante soutenue vis-à-vis des radicaux hydrosolubles tel l'hydroxyle. Cependant, il est inefficace contre les générateurs des radicaux liposolubles [8].



**Figure I.7** : Acide urique

**D. *Protéines liant l'hème libre et protéines liant les protéines hémiques*** : l'hème libre et les protéines hémiques (ex. : hémoglobine et myoglobine) sont des pro-oxydants, peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène et ménager la peroxydation lipidique [8]. La protection contre ces événements est assurée par deux protéines : l'haptoglobine qui se lie fortement à

l'hémoglobine, et l'hémopexine, qui se lie à l'hème libre, formant des complexes éliminés rapidement par l'organisme.

**E. *Éléments-traces*** (Se, Cu, Mn, Cr) jouent un rôle très important dans les mécanismes de défense antioxydants [8]. Une déficience d'un ou de plusieurs de ces éléments diminue la protection cellulaire et contribue au développement des pathologies radicalaires.

### I.3.1.3-Les antioxydants de synthèse

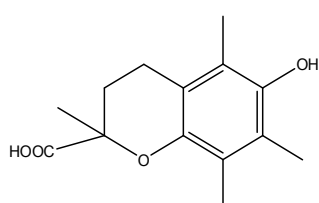
Il existe des nombreux antioxydants synthétiques dont les squelettes sont souvent dérivés des antioxydants naturels [4]. Pour une utilisation pratique, les antioxydants doivent remplir les conditions suivantes : Ils ne doivent pas être toxiques, ils doivent être hautement actifs à des faibles concentrations (0.01-0.02%) et doivent être présents à la surface ou dans la phase grasse de l'aliment [8].

Cependant, il reste à les considérer comme des corps étrangers au système biologique. Les principaux composés sont :

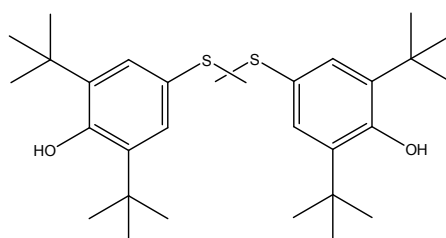
- *Trolox* ou l'acide 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tétraméthylchroman-2-carboxylique est l'exemple classique d'antioxydant synthétique dérivé de la vitamine E, cette molécule est souvent utilisée comme antioxydant de référence (**Figure I.8a**) [16].

- *Probucol* un hypolipidémiant. Ses propriétés antioxydantes et antiathérogènes ont été étudiées in vivo, il inhibe la formation de la plaque d'athérome chez le lapin (**Figure I.8b**) [4].

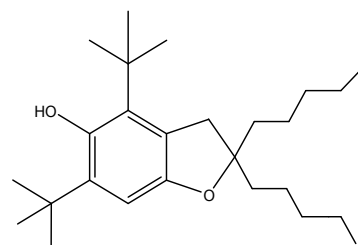
- *BO-653* ou Le 2,3-dihydro-5-hydroxy-2,2-dipentyl-4,6-ditertiobutyl-benzofurane (**Figure I.8c**), un composé dont l'activité antioxydante est meilleure que celle de l' $\alpha$ -tocophérol et du probucol. [17]



a. Trolox

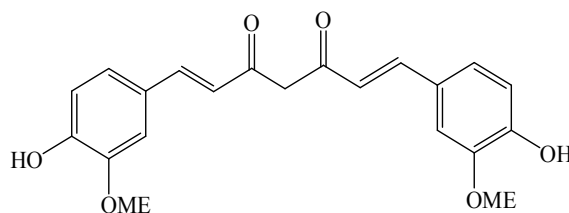


b. Probucol



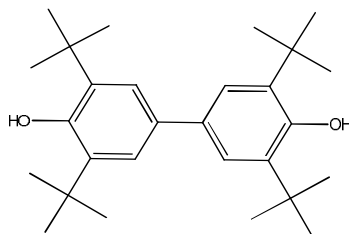
c. BO-653

Une équipe indienne [16] a montré qu'un analogue synthétique du curcumine (**Figure I.8d**) était plus efficace que la curcumine qui avait déjà un rôle protecteur sur l'inhibition du stress oxydant provoqué par la nicotine.



d. Curcumine

D'autres molécules phénoliques de synthèse, on peut citer à titre d'exemple : la 3,3', 5,5'-Tetra-t-butyl-biphenyl-4,4'-diol (**Figure I.8e**) qui a montré un effet protecteur des cellules neuronales [4].



e. (3,3', 5,5'-Tétra-t-butyle-diphényle-4,4'-diol).

**Figure I.8** : quelques structures des antioxydants synthétiques

Ce polyphénol de synthèse a montré aussi un effet protecteur des LDL humain contre les attaques des radicaux libres [4].

#### I.3.1.4-Les antioxydants naturels

Les composés phénoliques sont capables d'agir comme des antioxydants [4] qui peuvent neutraliser les radicaux libres, en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des métabolites secondaires largement répandues dans le règne végétal étant trouvé dans tous les fruits et les légumes. Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varient entre les différents tissus. Plus de 8000 structures ont été identifiées [4], allant de simples molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins [18]. Ils sont synthétisés par l'ensemble des végétaux et ils participent aux

réactions de défense face à différents stress biotiques (agents pathogènes, blessures, symbiose) ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible température, carences).

Les polyphénols contribuent à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume) [19]. La nature et la fonction des composés phénoliques s'accumulant dans les plantes sont variables. Ils présentent des propriétés antimicrobiennes; ce sont des phytoalexines. Ces composés de défense regroupent différentes classes de composés tels que les isoflavonoïdes prénylés, les stilbènes, les coumarines, les flavonols ou encore les aurones. D'autres composés ont des fonctions dans la signalisation comme l'acide salicylique, molécule signal dans les mécanismes de résistance. La blessure et l'attaque par des herbivores induisent la synthèse de l'acide chlorogénique ou d'esters phénoliques liés aux parois cellulaires, ces composés pouvant agir directement en tant que molécules de défense ou servir de précurseurs à la synthèse de la lignine, de la subérine et autres barrières polyphénoliques. Par ailleurs, la quantité d'anthocyanines augmente fortement après un stress au froid ou un stress nutritionnel [4].

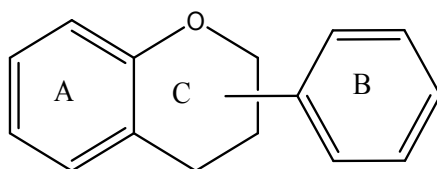
Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside [20]. D'un point de vue appliqué, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve chez les plantes médicinales, alliées à leur difficulté de production. Chez l'homme, ces molécules traces jouent un rôle important en agissant directement sur la qualité nutritionnelle des fruits et légumes et leur impact sur la santé des consommateurs (effet antioxydant, effet protecteur contre l'apparition de certains cancers. la forme radicalaire de l'antioxydant naturel (les polyphénols) est produite, ayant une plus grande stabilité chimique que le radical initial [4]. L'interaction des groupes hydroxyle des composés phénoliques avec les électrons  $\pi$  du noyau benzénique donne la capacité à générer des radicaux libres, où le radical est stabilisé par la délocalisation, et cette capacité antioxydant peuvent à chélate les métaux ioniques impliqués dans la production des radicaux libres. Cependant, les composés phénoliques peuvent agir comme des peroxydant [21-22].

Les composés phénoliques constitués de 4 grandes catégories : les acides phénoliques, les flavonoides, les tanins, les coumarines [23] .Il ne se rencontrent pas dans la nature à l'état libre, mais sous forme d'esters ou plus généralement sous forme d'hétérosides [24].

Les principales classes des composés phénoliques [25] :

### • *Les flavonoïdes*

Les flavonoïdes constituent le groupe le plus important des substances naturelles polyphénoliques de notre alimentation, ils se trouvent dans le règne végétal [26]. Leur structure se compose de deux cycles aromatique de carbone formant un noyau benzopyranique (cycle A et C) et d'un noyau benzénique (cycle B), sont basé généralement sur le nombre, la position et la nature des substituants des deux cycles aromatiques et sur le degré d'oxydation et de substitution de la position du (cycle C); les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants particulièrement impliqués dans la prooxydation lipidique [27]. De plus ils ont une activité chélatrice des métaux tels que le cuivre et le fer, qui à l'état libre peuvent être à l'origine de la production des radicaux libres par la réaction de fenton et d'Haber –Weiss [4].



**Figure I.9** : structures des flavonoïdes

### • *Les tanins*

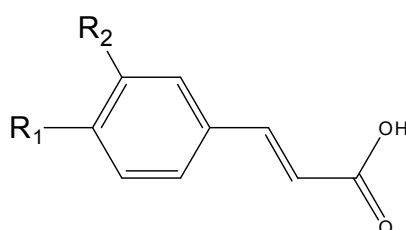
Les tanins sont des composés présents dans la nature sous forme polymérisée [27]. Très répandus dans le règne végétal, ils peuvent exister dans divers organes, mais on note une accumulation plus particulièrement dans les tissus âgés ou d'origine pathologique; Ils sont localisés dans les vacuoles, quelques fois combinés aux protéines et aux alcaloïdes [4]. On distingue: les tanins hydrolysables (les acides tanniques) et les tanins condensés (proanthocyanidines) [4]. Dans l'alimentation humaine, les sources les plus importantes des tanins sont le vin et le thé [28].

### • *Acides phénoliques (C6-C1 ou C6-C3)*

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques [4].

### ✓ *Acides hydroxycinnamiques*

Les acides hydroxycinnamiques représentent une classe très importante dont la structure de base C6-C3 dérive de celle de l'acide cinnamique, Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires sont un des éléments importants de la réactivité chimique de ces molécules [4]. De plus, l'existence d'une double liaison dans la chaîne latérale conduit à deux séries isomères (*cis* ou *Z* et *trans* ou *E*) dont les propriétés biologiques peuvent être différentes [4]. Les formes *trans* sont cependant naturellement prépondérantes et il est possible que les formes *cis* ne correspondent qu'à des artéfacts d'extraction [25].



R1=R2=H Acide cinnamique (non phénolique)

R1=H, R2=OH Acide *p*-coumarique

R1=R2=OH Acide caféique

R1=OCH3, R2=OH Acide férulique

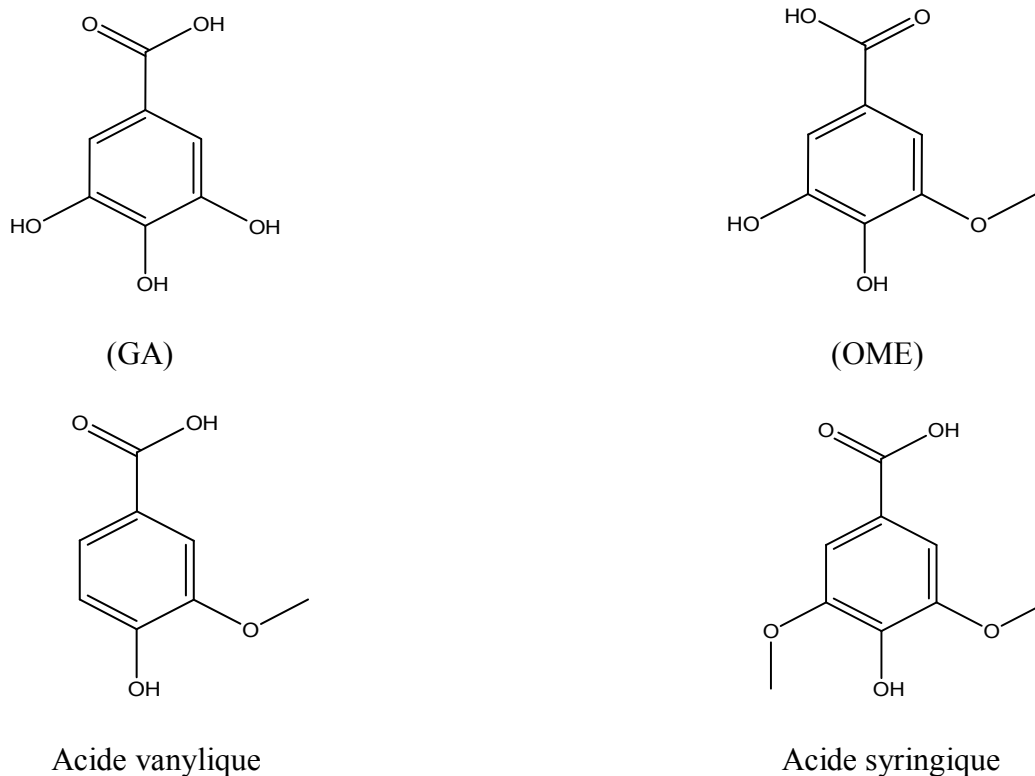
**Figure I.10** : Quelques exemples des acides hydroxycinnamiques

Les acides hydroxycinnamiques sont retrouvés dans toutes les parties des fruits et des légumes, quoique les concentrations les plus élevées soient observées dans la partie externe du fruit mûr [4]. Les laitues, les carottes, les myrtilles, les patates douces (entières, cuites, et crues), les pommes de terre, les pêches, le jus d'orange, les pommes, les tomates et le raisin sont les sources les plus riches en acides hydroxycinnamiques [29]. L'acide chlorogénique (ou acide 5-Ocaféoylquinique) est la forme combiné de l'acide caféique, il est retrouvé en forte concentration dans le café [30].

### ✓ *Acides hydroxybenzoïques C6-C1*

Les acides hydroxybenzoïques sont dérivés de l'acide benzoïques et ont une formule de base de type C6-C1. Ils sont particulièrement représentés chez les Gymnospermes et les Angiospermes d'où ils sont souvent libérés après hydrolyse alcaline du matériel végétal [4]. Les acides hydroxybenzoïques existent fréquemment sous formes d'esters ou de

glycosides [25]. Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides : gallique et leur dérivés, vanylique, syringique [4].

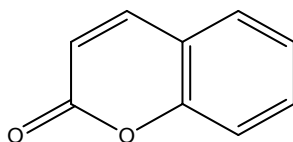


**Figure I.11** : Quelques exemples des acides hydroxybenzoïques

#### • *Les coumarines*

Les coumarines sont des dérivés naturels des benzopyrones et représentent une famille de polyphénols retrouvés principalement chez les plantes de la famille des Rutaceae et des Apiaceae. Connus depuis maintenant plus de deux siècles, la famille des coumarines renferme plus de 1300 composés et cette liste ne cesse de s'allonger. Utilisés à la base essentiellement dans l'industrie des cosmétiques et comme additif alimentaire, cette famille de polyphénols suscite actuellement un intérêt grandissant de la part de la population scientifique puisque ces molécules sont dotées de multiples propriétés bénéfiques notamment des propriétés antioxydante, anti-inflammatoire, anti-cancer, antibactérienne, antiviral, etc. La capacité de ces molécules à chélater les ions métalliques et à moduler l'activité des MMPs a également été démontrée. Du point de vue structural, l'association d'un noyau benzène à un pyrone est caractéristique des coumarines simples (**Figure I.12**). [31]





**Figure I.12** : Structure moléculaire d'une coumarine simple.

### I.3.2- Propriétés chimiques des polyphénols

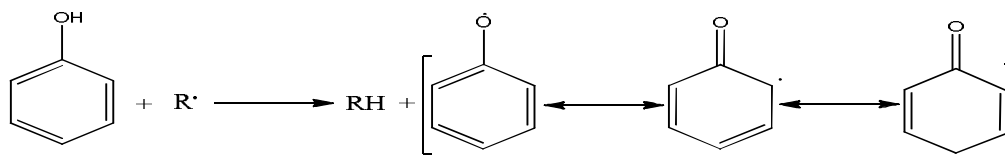
Une propriété importante des groupements hydroxyles des phénols est leur acidité due à la labilité des protons acides, qui entraîne la formation d'anions phénoxyls stabilisés par résonance. Cet anion, a la possibilité de perdre un électron pour former un radical [32] ; l'électron pouvant être récupéré par un radical libre. La structure aromatique du radical aryloxy ainsi formé lui confère une certaine stabilité, donc une réactivité plus faible, en raison de la délocalisation du radical [33]. Il peut, ensuite, réagir avec un autre radical libre [34].

### I.4-Mécanismes d'action contre les radicaux libres

Les principaux oxydants dans les milieux biologiques sont les radicaux libres. Les polyphénols désactivent les radicaux libres via trois mécanismes :

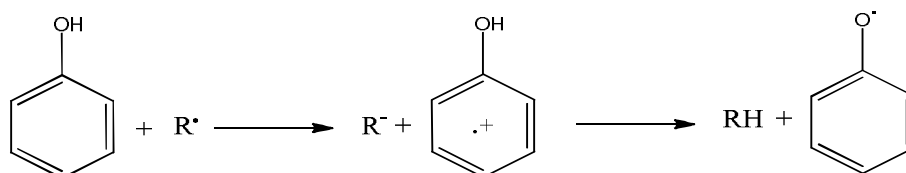
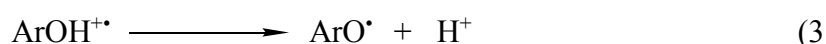
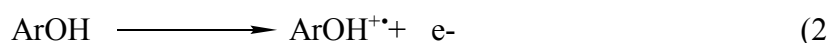
#### ✓**Transfer d'atome d'hydrogène (*HAT, hydrogen atom transfer*)**

Le radical aryloxy ( $\text{ArO}\cdot$ ) peut être formé directement par transfert d'hydrogène phénolique vers un radical de haute énergie tel que les radicaux organiques ( $\text{R}\cdot$ ) formés par exemple au cours de la dégradation des acides gras ou par protéolyse. Ces réactions de transfert d'atome H et/ou d'électrons avec conversion d'un radical très réactif en radical aryloxy stabilisé par résonance sont l'un des principaux mécanismes d'actions anti-oxydantes des phénols. La capacité du phénol à céder un atome H peut être quantifiée par l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH (*bond dissociation énergie, BDE*). Plus la BDE d'un phénol est faible, plus son caractère donneur d'hydrogène est fort [4]. L'antioxydant phénolique agit avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène via la rupture homolytique de la liaison O-H.



Les produits de cette réaction sont la forme réduite (RH) du radical néfaste, et le radical  $\text{ArO}^\bullet$  (forme oxydée de l'antioxydant). Bien que cette réaction donne naissance à un autre radical libre, celui-ci est moins réactif.

✓ **Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (*de l'anglais Single-Electron Transfer – Proton Transfer: SET-PT*).**

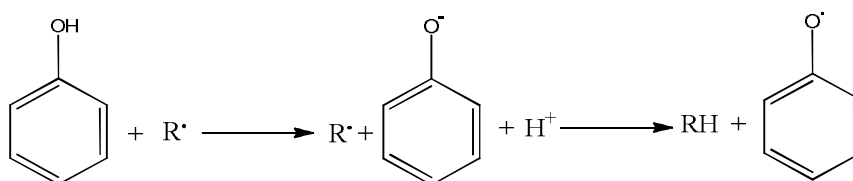
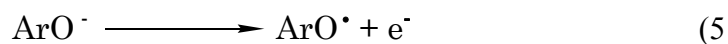
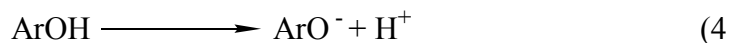


Ces deux réactions montrent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, la réaction (2) est mesurée par une IP et la réaction (3) par une PDE.

Le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour arracher un électron. Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand. Il peut alors subir une oxydation mono-électronique qui conduit au radical correspondant. Dans le cas d'un phénol  $\text{ArOH}$ , le radical-cation formé est un acide fort qui se déprotonne aussitôt pour conduire à un radical phénoxy ou aryloxy  $\text{ArO}^\bullet$  [32].

L'enthalpie de dissociation protonique (PDE) est un paramètre thermodynamique caractérise la 2<sup>ème</sup> partie de mécanisme SET-PT

✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (*de l'anglais Sequential Proton Loss Electron Transfer: SPLET*)**



Ce mécanisme (**SPLET**) représente également un mécanisme de dissociation inhomogène qu'est décrit par une PA (réaction 4) et une ETE (réaction 5). L'anion  $R^\bullet$  et le radical-cation  $\text{ArOH}^{+\bullet}$  ainsi formés sont généralement des entités stables.

L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres thermodynamique qui caractérisent le mécanisme SPLET.

## Références du chapitre I

- [1] **K. Dipika & al (2012)**. *A theoretical study on the antioxydant property of gallic acid and its derivatives*. J. Theoretical and Computational Chemistry: 391-402.
- [2] **W. Blot, P Taylor, et al. (1993)**. *Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease – specific mortality in the general population*. J. Natl. Cancer Inst., vol. 85, p. 1483 1491.
- [3] **G. Bjelakovic & al (2008)**. *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases*, Cochrane Database of Systematic Reviews: 10-1002.
- [4] **C. Boubekri (2014)**. *Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanum melongena par des techniques électrochimiques*. Thèse de Doctorat: Université Mohamed Khider – Biskra
- [5] **C. RiceEvans, Miller NJ, Paganga G (1997)**. *Trends Plant Sci*, 2:152, 1997.
- [6] **C. Houée Levin, & All (2005)**. “*Chimie et Biochimie Radicalaires*”, Belin edition.
- [7] **L. Guillaume (2005)**. *Caractérisation et modélisation de la réactivité de molécules dérivées de la coumarine avec HO<sup>•</sup>*. Thèse de Doctorat : Université de Paris 11, Orsay.
- [8] **H. Amzal (2010)**. *Étude de l'activité antioxydante des saponines du tourteau de l'arganier*. Thèse de doctorat : Université Mohammed V -Rabat.
- [9] **B. Halliwell, Gutteridge (1999)**. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford, UK.
- [10] **J. Pincemail, J. Defraigne (2004)**. *Les antioxydants un vaste réseau de defenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène*. Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Pro biox SA. Sart Tilman 4000 Liège, Belgique.
- [11] **Med (1991)**. *Oxydative stress: from basic research to clinical application*. 91:31-38.
- [12] **P. Antwerpen (2006)**. *Contribution à l'étude du pouvoir antioxydant de divers agents d'intérêt thérapeutique*. Thèse de doctorat.
- [13] **J. Goudable et A. Favier (1997)**. *Radicaux libres oxygénés et antioxydants*. Université de Grenoble.
- [14] **B. Lindau-sehpard, Shaffer (1993)**. *Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxiadative damage*. J. Free rad boil Med, 15:581-8.
- [15] **A. Marfak (2003)**. *Radiolyse gamma des flavonoides, etude de leur réactivité avec les radicaux libres issus des alcools : Formation de depsides*. Thèse de doctorat : Université de Limoges.
- [16] **N. Vacaresse & al (2001)**. *Phenolic antioxidants trolox and caffeic acid modulate the oxidized LDL-induced EGF-receptor activation*. J. Pharmacol. 132(8):1777–1788.

- [17] **N. Noguchi & E. Nikie (2000)**. *Free Radical Biology & Medicine*. 28, No.10:1538-1546.
- [18] **J. Dai & R. Mumper (2010)**. *Plant Phenolics*. *Molecules* **15**(10), 7313-52.
- [19] **F. Visioli, L. Borsani & C. Galli (2000)**. *The potential role of Phytochemicals*. *Cardiovascular Research* **47**, 419-425.
- [20] **J. Bruneton (1999)**. *Plantes médicinales*. Edition Technique et documentation, p233.
- [21] **R. Tsao (2010)**. *Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols*. *Nutrients* **2**, 1231-1246.
- [22] **D. Pereira & al (2009)**. *From chemistry to biology*. *Molecules* **14**, 2202-2211.
- [23] **A. Christer & al (1999)**. *Glycoalkaloids in tomatoes, eggplants, pepper and two Solanum species growing wild in the Nordic countries*, Nordic Council of Ministers, p 65.
- [24] **W. Mahmoud, S. Sultan, & S. Hamza (2009)**. *Mesopotamia*. *J. of Agric.* **37** (4).
- [25] **J. Macheix & al (2005)**. *Les composés phénoliques des végétaux*. PPUR presses polytechniques, p 134.
- [26] **B. Mishra, S. Gautam, & A. Sharma, (2012)**. *Browning of fresh-cut eggplant: Impact of cutting and storage*. *Postharvest Biology and Technology* **67**, 44-51.
- [27] **K. Bouhadjra (2011)**. *Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge*. Thèse de magister: Université moloude mammeri, Tizi-Ouzou.
- [28] **C. Pénicaud (2009)**. *Etude et modélisation du couplage entre le transfert d'oxygène et les réactions d'oxydation dans les aliments au cours de leur conservation*. Thèse de Doctorat : Université de Montpellier II.
- [29] **De La Rosa & al (2009)**. *Chemistry Nutritional value and stability*. Edition John Wiley and Sons, p 73.
- [30] **A. Crozier, M. Clifford & H. Ashihara (2008)**. *Plant* Edition John Wiley and Sons, p 321.
- [31] *Propriétés antimicrobienne, antiadhérence, anti inflammatoire et anti protéase de deux coumarines, l'auraptène et lacinartin (2012)*. Mémoire de Maître en sciences (M. Se.)
- [32] **A. Sartori-Thiel (2003)**. *"Activités anti-microbiennes d'extraits végétaux enrichis en polyphénols"*. Thèse de doctorat: 177.
- [33] **M. Leopoldini, Russo et M. Toscano (2011)**. *Food Chemistry* **125**(2): 288-306.
- [34] **L. Korkina, De Luca et S. Pastore (2012)**. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1259**: 77-86.

## **CHAPITRE II**

### **METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES**

**Introduction :**

L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction d'onde  $\psi$  satisfaisant l'équation de Schrödinger [1].

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

$\psi$  : sont les fonctions propres de H

E : sont les valeurs propres de H

L'hamiltonien H total d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

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

Born et Oppenheimer [2] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui consiste à séparer l'hamiltonien électronique de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation (et en se plaçant dans le cadre non relativiste), l'hamiltonien H peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

## II.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

### *II.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree*

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1927, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique  $\sum_j e^2 / r_{ij}$  qui exprime la répulsion instantanée entre l'électron  $i$  et les autres électrons  $j \neq i$  par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron  $i$  de la forme  $U(i)$ . Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques:

$$\Psi = \Psi_1(1) \cdot \Psi_2(2) \cdot \Psi_2(2) \dots \Psi_n(n) \quad (4)$$

### *II.1.2. Méthode de Hartree-Fock*

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Eq. 4) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale  $\Psi$  sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [5], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est:

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \left| \Phi_1(1) \bar{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1) \bar{\Phi}_m(2m) \right| \quad (5)$$

avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\bar{\Phi}_1(2) = \Phi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

$\Phi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique.  $\alpha$  et  $\beta$  et sont les fonctions de spin.

### *II.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan*

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\Phi_i$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [6] qui a utilisé la technique OM-



CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire  $\Phi_i$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques  $\phi_\mu$  :

$$\Phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \phi_\mu \quad (8)$$

$C_{i\mu}$  sont les coefficients à faire varier.  $N$  étant le nombre d'OA combinées.

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

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \epsilon_k S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad (9)$$

Avec:

$$\begin{cases} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle \} \\ S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \end{cases} \quad (10)$$

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

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

### ***II.2.1. Fondement de la théorie DFT :***

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissants. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie [7]. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [8]

qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

• **1<sup>er</sup> 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  $\rho_0(x,y,z)$  ».* [8]

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (11)$$

Avec 
$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (12)$$

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

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 :

$$\int \rho_0(r) dr = n \quad (13)$$

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

$$E_0[\rho_0] = V_{ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (14)$$

Avec

$$V_{ne}[\rho_0] = \int \rho_0(r)v(r)dr \quad (15)$$

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

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r)v(r)dr + F[\rho_0] \quad (16)$$

Avec 
$$F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (17)$$

La fonctionnelle  $F[\rho_0]$  est inconnue

• **2<sup>ème</sup> théorème de Hohenberg et Kohn :**

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

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \quad (18)$$

Ce théorème est l'équivalent du principe variationnel.

**II.2.2 Méthode de Kohn et Sham :**

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie  $E_0$  à partir de  $\rho_0$ , ni comment déterminer  $\rho_0$  sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver  $E_0$  à partir de  $\rho_0$  [9]. 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 :

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (19)$$

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

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[ -1/2\nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (20)$$

Avec

$$h_i^{KS} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (21)$$

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

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (22)$$

$\theta_i^{KS}$  : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron  $i$ .

• Terme d'échange-corrélation

Soit  $\Delta T$  la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non-interagissants)

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (23)$$

Donc

$$\Delta V = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (24)$$

$\Delta v$  est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (25)$$

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

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (26)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (27)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation  $E_{xc}$ .

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique  $\rho_0$  à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0 = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (28)$$

Les orbitales de KS permettent également de calculer le cinétique du système de référence  $T_s$ . De cette manière, l'énergie  $E_0$  peut s'écrire :

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - 1/2 \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d r_1 d r_2 + E_{xc}[\rho] \quad (29)$$

L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme :

$$\left[ -1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (30)$$

Le potentiel d'échange-correlation  $V_{xc}$  est défini comme la dérivée de l'énergie échange-correlation  $E_{xc}$  par rapport à la densité électronique :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (31)$$

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

### II.2.3 Approximation de la densité locale LDA :

Hohenberg et Khon ont montré que si  $\rho$  varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-correlation  $E_{xc}[\rho_s]$  peut s'écrire comme suit :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho) dr \quad (32)$$

$\varepsilon_{xc}$  : étant l'énergie d'échange-correlation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions :

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (33)$$

Avec

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (34)$$

Donc

$$E_x^{\text{LDA}} = \int \rho \varepsilon_x dr = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (35)$$

Le terme de corrélation  $\varepsilon_c(\rho)$  est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [10]. Cette formule assez compliquée est donnée dans la référence [11, page 183].

• **Fonctionnelles  $E_x$  et  $E_c$**

La fonctionnelle  $E_{xc}$  peut s'écrire comme la somme de deux fonctionnelles d'échange  $E_x$  et de corrélation  $E_c$  :

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (36)$$

$E_x$  est défini par la même formule utilisée pour l'énergie d'échange dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock en remplaçant les orbitales de Hartree Fock par les orbitales de Kohn et Sham.

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{\text{KS}}(1) \theta_j^{\text{KS}}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{\text{KS}}(1) \theta_i^{\text{KS}}(2) \rangle \quad (37)$$

L'énergie de corrélation est calculée comme la différence entre  $E_{xc}$  et  $E_x$ .

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (38)$$

### II.2.4 Méthode $X\alpha$ :

Dans cette méthode, développée par Slater en 1951 [12],  $E_{xc}$  est exprimée par la seule contribution de l'échange. Cette méthode néglige donc la contribution de la corrélation.

$$E_{xc} \approx E_x^{X\alpha} = -\frac{9}{8} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \alpha \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad (39)$$

$\alpha$  est un paramètre ajustable, compris entre 2/3 et 1.

### II.2.5 Approximation de la densité de spin locale LSDA :

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés ( $\theta_{i\alpha}^{KS}$  pour les e- de spin  $\alpha$  et  $\theta_{i\beta}^{KS}$  pour les e- de spin  $\beta$ ). Par conséquent, on aura :

$$E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (40)$$

C'est l'équivalent de la méthode UHF (Unrestricted Hartree-Fock) pour les chaînes ouvertes.

### II.2.6. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :

Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique  $\rho$  varie très lentement avec la position. La correction de cette approximation, plus au moins grossière, nécessite l'inclusion des gradients des densités des spin  $\rho^\alpha$  et  $\rho^\beta$ . L'énergie d'échange-corrélation, dans le cadre de l'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized -gradient approximation), s'écrit alors:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad (41)$$

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

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

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (42)$$

**Terme d'échange :**

En 1988, Becke [13] a utilisé le terme d'échange pour apporter une correction de l'approximation LSDA :

$$E_x^{B88} = E_x^{LSDA} - b \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{(\rho^\sigma)^{4/3} \chi_\sigma^2}{1 + 6b \chi_\sigma \sinh^{-1} \chi_\sigma} dr \quad (43)$$

Avec

$$\chi_\sigma = |\nabla \rho^\sigma| / (\rho^\sigma)^{4/3}$$

$$\sinh^{-1} x = \ln[x + (x^2 + 1)^{1/2}] \quad (44)$$

Et

$$E_x^{LSDA} = -\frac{3}{4} \left( \frac{6}{\pi} \right)^{1/3} \int [(\rho^\alpha)^{4/3} + (\rho^\beta)^{4/3}] dr \quad (45)$$

**Terme de corrélation:**

La fonctionnelle de l'énergie de corrélation  $E_c[\rho]$ , corrigé à l'aide de l'approximation GGA, est exprimée à l'aide de la formule de Lee-Yang-Parr [14] :

$$E_c^{GGA} = E_c^{LYP} \quad (46)$$

Cette formule assez compliquée est donnée également dans Réf. [11, page 185].

**Remarque :**

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G\* indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de



corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G\*.

### ***II.2.7 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 :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (47)$$

$E_x^{exact}$  est donnée par l'équation (47).

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont [15]:

$$a_0 = 0.20$$

$$a_x = 0.72$$

$$a_c = 0.81$$

$$\theta_i^{KS} = \sum_{r=1}^b C_{ri} \chi_r \quad (48)$$

En procédant par la méthode de variation, on obtient un système séculaire qui ressemble à celui de Roothaan.

$$\sum_{s=1}^b C_{si} (h_{rs}^{KS} - \epsilon_i^{KS} S_{rs}) = 0, \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (49)$$

### **II.3. Bases d'orbitales atomiques :**

Les éléments de la matrice de Fock sont des fonctions de variables  $C_{kr}$ . C'est pourquoi la solution des équations de Roothaan (Eqs.(9-10)) implique une procédure itérative pour laquelle il faut définir les coefficients  $C_{kr}$  de départ.

La première étape qui précède le déclenchement de ce processus consiste à calculer toutes les intégrales moléculaires mono et biélectroniques sur une base d'orbitales atomiques

(OA). Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [16] qui sont les meilleures OA analytiques

définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (50)$$

où  $N_n$  est le facteur de normalisation et  $\zeta$  est l'exponentielle orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale.),  $Y_{lm}(\theta, \phi)$  sont les harmoniques sphériques.

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires *ab initio*. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent les le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [17].

$$g(\alpha, \vec{r}) = c x^n y^l z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (51)$$

Dans cette équation,  $\alpha$  est une constante déterminant la taille de la fonction. La somme  $(n+l+m)$  définit le type de l'orbitale atomique.

$n+l+m= 0$  (OA de type s)

$n+l+m= 1$  (OA de type p)

$n+l+m= 2$  (OA de type d)

Les fonctions gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs *ab initio* [18]. Cela peut être justifié par le fait que « *Le produit de deux gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée au point C* ». Cette propriété mathématique permet de faciliter considérablement le calcul d'intégrales moléculaires multicentriques.

En pratique les orbitales atomiques OA de Slater (STO) sont approchées par une combinaison de plusieurs OA gaussiennes (GTO).

La plus simple est la base STO-3G encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par trois fonctions gaussiennes. Dans la base minimale **STO-3G**, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater.

Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau ( $r \rightarrow \infty$ ), la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau ( $r \rightarrow 0$ ) est assez mauvaise. Pour cette raison, plusieurs bases gaussiennes étendues ont été élaborées. Ces dernières diffèrent par le nombre des fonctions contractées et les coefficients de contraction. On appelle une fonction gaussienne contractée (**CGTO**) une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTOs) :

$$G^{\text{CGTO}} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{\text{PGTO}} \quad (52)$$

$d_{\lambda}$  étant le coefficient de contraction de la gaussienne primitive  $g_{\lambda}$ .  $k$  est le degré de contraction.

La base **3-21G** est une *Split Valence-Double Zeta* (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

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

L'utilisation des bases de fonctions provenant d'un calcul atomique dans le traitement des molécules reste insatisfaisante, même si les exposants sont réoptimisés. En effet, il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de **polarisation**. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires et multipolaires,...etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en

tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les atomes de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> période, ..., etc. Les orbitales de polarisation, qui sont des OA de nombre quantique  $l$  plus élevé que celui des OA de valence, sont très utiles pour la localisation des états de transitions. En effet, dans une réaction, des liaisons se coupent, d'autres se créent. Il est donc essentiel de pouvoir bien décrire les déformations du nuage électronique.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence (espace diffus). Ce sont les fonctions **diffuses**, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (\*). Par exemple la base **6-31+G\*** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G\*** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [19,20]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [21]. Pour cette raison, la recherche d'une base plus fiable et plus pratique reste toujours un centre d'intérêt de première importance des chimistes théoriciens, et on assiste ces dernières années à un retour, même s'il est un peu timide, vers les orbitales de Slater de qualité supérieure à celle des GTOs [32]. On note également que plusieurs programmes moléculaires utilisant les STOs commencent à faire leur apparition. A titre d'exemple, nous citons les programmes ALCHEMY [22], STOP [23] et ADF (*Amsterdam Functional Theory*) [24].

**Références du chapitre I :**

- [1] E. Schrödinger (1926). Ann. Phys. Leipzig. 76, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer (1927). Ann. Phys. 84, 457.
- [3] V. Minkine, B. Simkine, R. Minaev (1982). « *Théorie de la structure moléculaire* »  
Edition Mir, Moscou.
- [4] V. Fock (1930). Z. Physik. 61, 126.
- [5] J. C Slater, Phys. Rev., 1929, 34, 1293; 1931, 38, 38.
- [6] C. Roothaan (1951). Rev. Mod. Phys. 23, 69.
- [7] (a) R. G. Parr and W. Yang (1989). «Density Functional Theory», Oxford University Press.
- (b) L. J. Bartolotti and K. Flurchick (1996). Rev. Comput. Chem. 7, 187.
- (c) St-Amant (1996). Rev. Comput. Chem. 7, 217.
- (d) T. Ziegler (1991). Chem. Rev. 91, 651.
- (e) E. J. Baerends et O. V. Gritsenko (1997). J. Phys. Chem. 101, 5383.
- [8] P. Hohenberg and W. Kohn (1964). Phys. Rev. 136, B846.
- [9] W. Khon and L. J. Sham (1965). Phys. Rev. 140, A1133.
- [10] S. J. Vosko, L. Wilk and M. Nusair (1980). Can. J. Phys. 58, 1200.
- [11] F. Jensen (1999) « *Introduction to Computational Chemistry* », John Wiley & Sons,
- [12] J. C. Slater (1951). Phys. Rev. 81, 385.
- [13] A. D. Becke (1988). Phys. Rev. B, 38, 3098.
- [14] C. Lee, W. Yang and R. G. Parr (1988). Phys. Rev. B, 37, 785.
- [15] A. D. Becke (1993). J. Chem. Phys. 98, 5648.
- [16] J. C. Slater (1930). J. Chem. Phys. 36, 57.
- [17] S. F. Boys (1950). Proc. Roy. Soc. A200, 542.
- [18] E. Clementi (1989)., Ed., «Modern Techniques in Computational Chemistry»,  
MOTECCTM 89, (ESCOM, Leiden).
- [19] S. Huzinaga (1965). J. Chem. Phys. 42, 1293.
- [20] T. H. Dunning (1971). J. Chem. Phys. 55, 716.

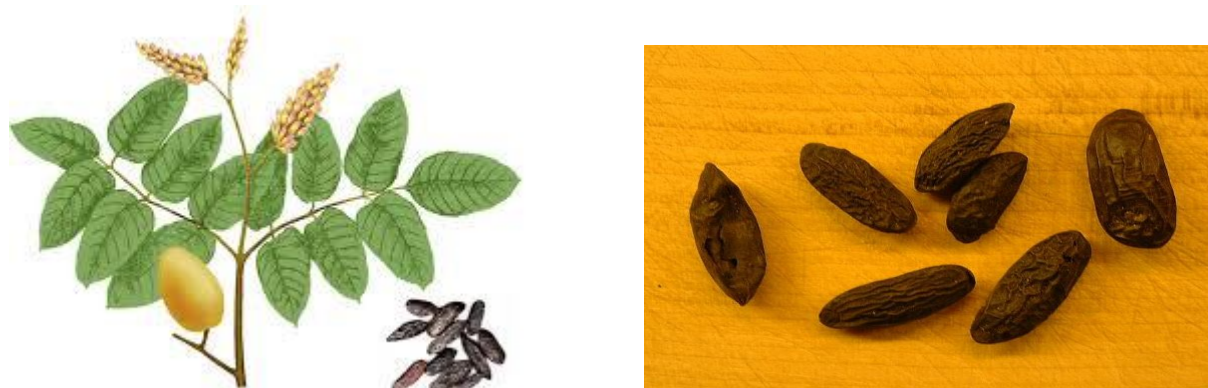
- [21] **S. M. Mekelleche (2000)**. *Thèse de doctorat d'état*, Université de Tlemcen.
- [22] **M. Yoshimine, B. H. Lengsfeld, P. S. Bagus, McLean, and B. Liu, Alchemy II** (IBM, Inc., 1990) from MOTTECC-90.
- [23] **A. Bouferguène, M. Fares, and p. E. Hoggan (1996)**. *Int. J. Quant. Chem.* 57, 810.
- [24] **E. Van Lenthe, R. Van Leeuwen, E. J. Baerends, and J. G. Snijders (1994)**. «in *New challenges in Computational Quantum Chemistry*», (Ed Bagus, Groningen, 93.

## **CHAPITRE III**

### **RESULTATS ET DISCUSSION**

### Introduction :

Historiquement, le nom de coumarine vient de «*cumaru*» qui est le nom dans une langue amazonienne de l'arbre de tonka, dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarine. Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820. Elles sont présentes en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et la lavande. On la trouve aussi dans le miel, le thé vert, etc.



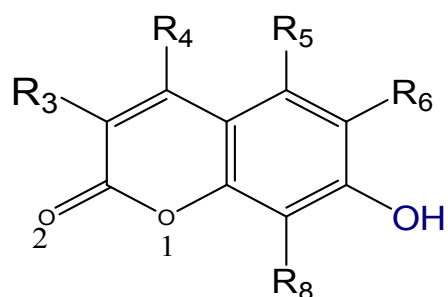
**Figure III.1** : photographie de fèves de tonka

Les coumarines sont des substances naturelles connues. Il s'agit de composés à 9 atomes de carbone possédant le noyau 2H-1-Benzopyran-2-one. Ce composé dérive de la cyclisation de l'acide cis cinnamique oxygéné en C-2. Les coumarines libres sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres. Elles ont une saveur généralement amère et sont assez solubles dans l'eau, l'alcool, et dans les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés avec lesquels on peut les extraire.

Les coumarines sont substituées par un hydroxyle ou plus sur les 6 positions disponibles. La majorité des coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle [1].

On a classé les composés de la famille coumarine simple, selon la nature des substituants sur leurs structures, en 6 composés :





- R3=R5=R6=R8=H, R4=CH<sub>3</sub>      7-Hydroxy-4-methylcoumarine (*Ombelliféracée*) (1)
- R3=R6=R8=H, R4=CH<sub>3</sub>, R5=OH      5, 7-dihydroxy-4-methyl coumarine (2)
- R3=R5=R8=H, R4=CH<sub>3</sub>, R6=OH      6, 7-dihydroxy-4-methyl coumarine (3)
- R3=R4=R5=R8=H, R6=OH      6, 7-dihydroxycoumarine (*esculoside*) (4)
- R3=R5=R6=H, R4=CH<sub>3</sub>, R8=OH      7, 8-dihydroxy-4-methylcoumarine (5)
- R5=R6=H, R4=CH<sub>3</sub>, R3=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>AC, R8=OH      Ethyl 2-(7, 8-dihydroxy-4-methylcoumar-3-yl) - acétate (6)

Les coumarines sont caractérisées par une fluorescence à l'UV à 366nm, en général bleue pour les coumarines hydroxylées en position 7. Cette fluorescence est intensifiée en chromatogramme par les vapeurs de NH<sub>3</sub> observée sous la lumière UV, par pulvérisation du chromatogramme avec le réactif de l'acétate de plomb ; et aussi caractérisée par une absorption C=O de lactone conjuguée et OH du phénol qui apparaissent pratiquement dans la région 1550-1750 cm<sup>-1</sup> et 3550 cm<sup>-1</sup> respectivement. Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituant, profondément modifié en milieu alcalin: KOH, NaOH, NaOCH<sub>3</sub> en présence d'AlCl<sub>3</sub> qui forme un complexe avec les hydroxyles portés par des carbones adjacents, ce qui induit un déplacement bathochrome. Pour ces composés, les absorptions maximales sont présentées dans deux bandes en 276 cm<sup>-1</sup> et 311 cm<sup>-1</sup>. La présence des substituant alkyles induit par des modifications des valeurs de la bande en 311 cm<sup>-1</sup> vers 325 cm<sup>-1</sup> selon la position de OH (le déplacement est plus au moins fort) [2].

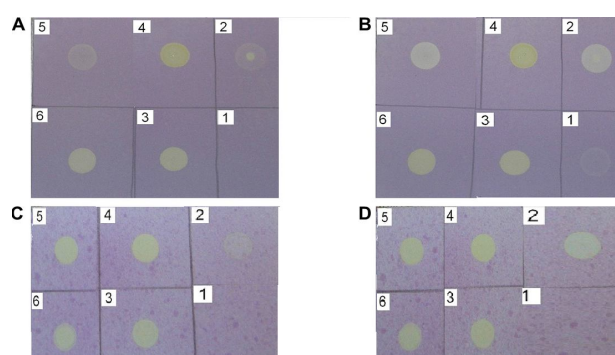
Cette famille des polyphénols suscite actuellement un intérêt manifestant diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrone.

Par exemple, les coumarines sont indiquées dans le cas de lymphœdème du membre supérieure après traitement radiochirurgical du cancer du sein. Les dérivés coumariniques, possèdent des activités pharmacologiques, principalement anticoagulantes. En effet, ils contribuent à fluidifier le sang par leur activité veinotonique et vasculoprotecteur. Certaines seraient des "vitamines P", augmentant la résistance et diminuent la perméabilité des capillaires (esculoside) et réduisent les pétéchies [1].

La plupart des coumarines (psoralène, bergaptène, umbélliférone, xanthotoxine (8-MOP), sont photosensibilisantes utilisables en puvathérapie (sous UV) dans le traitement du vitiligo et du psoriasis (20 à 60 mg/jour puis séance UV tel que  $\lambda = 320$  à 380 nm). Les coumarines ont la capacité de capter les radicaux hydroxyles et superoxydes, et préviennent également la peroxydation des lipides membranaires et elles peuvent être aussi utiles dans les cures de bronzage. En général, les coumarines sont utilisées pour leurs propriétés neurosédatives, diurétiques, stomachiques et carminatives, et même il y a quelques coumarines (*Coriandrine*) qui inhibent différents stages du cycle de réplication de HIV [2].

### III.1. Analyse expérimentale de l'activité anti-oxydante des coumarines 1-6

Les composés 1-6 ont été dissous dans l'acétone et déposés sur les plaques de gel de silice 60 F254. Les plaques ont été séchées et pulvérisées avec un radical DPPH 0,03 % dans le méthanol pour détecter les composés ayant des propriétés de piégeage rapide. Les composés qui montrent des taches blanches ou jaunes sur un pourpre fond ont été considérés comme des piègeurs des radicaux actifs. La même concentration de DPPH a été préparée dans l'acétone pour tester l'activité des composés étudiés. Les taches blanches jaunâtre sur le fond pourpre du radical DPPH dans le méthanol et l'acétone sur les plaques étaient observés (**Figure III.2**). Les composés 3-6 (concentration 1 mM) ont montré des taches de couleur blanc jaunâtre immédiatement après la pulvérisation avec le radical DPPH dans ces deux solutions: dans le méthanol (**Figure III.2A**) et dans de l'acétone (**Figure III.2C**). Par conséquent, ils sont actifs comme capteurs de radicaux DPPH. Le composé 1 (concentration 1 mM) n'a pas montré les taches blanches jaunâtres immédiatement après la pulvérisation avec DPPH et donc il n'est pas actif en tant que capteur de radicaux DPPH. Par contre, le composé 2 a montré une tache de lumière seulement avec la solution de DPPH dans le méthanol indiquant une faible activité. Et de manière surprenante, après 10 min, le composé 2 (concentration 1 mM) a montré des taches de couleur blanche jaunâtre seulement dans le méthanol (**Figure III.2B.**), mais pas dans l'acétone (**Figure III.2D**). Les résultats expérimentaux obtenus montre que l'efficacité de l'activité anti-oxydante de ces 6 composés diminue selon l'ordre suivant [3] :  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$



**Figure III.2 :** Intensités des taches obtenues

A : après la pulvérisation avec DPPH dans le méthanol

C : après la pulvérisation avec DPPH dans l'acétone

B : 10 min après la pulvérisation avec DPPH dans le méthanol

D : 10 min après la pulvérisation avec DPPH dans l'acétone.

### III.2. Méthodologie des calculs

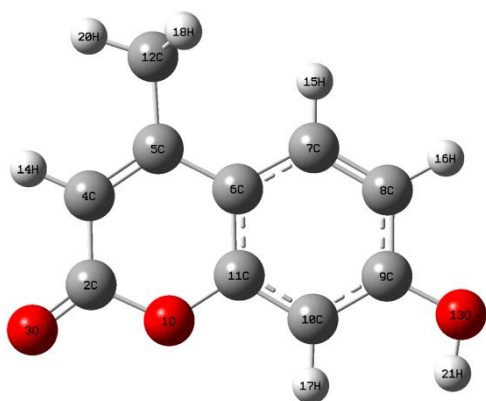
- Les géométries d'équilibre ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-31G\* en utilisant le programme Gaussian 09 W et les structures ont été visualisées avec GaussView5.0.
- Les énergies et les enthalpies ont été calculées avec les formules dérivant de la thermodynamique statistique standard et les fréquences de vibration calculées au niveau B3LYP /6-31G\* caractérisées par des valeurs positives (pas de fréquence imaginaires) afin de confirmer la stabilité des géométries optimisées (minimum absolu).
- L'effet du solvant a été pris en compte en utilisant le modèle C-PCM (Conductor-Polarisable Continuum Model) de Tomasi. [4]. Les énergies en solution ont été obtenues par un calcul fréquences « *single point* » sur les géométries optimisées des molécules neutres. Les calculs ont été effectués dans des milieux de polarités différentes (Gaz, Benzène, Acétone, Méthanol, Eau),

### III.3. Etude structurale des 6 coumarines

Les structures optimisées de deux conformations A et B des composés suivant (1, 2, 3, 4, 5, 6) sont représentées dans la **Figure III.3**

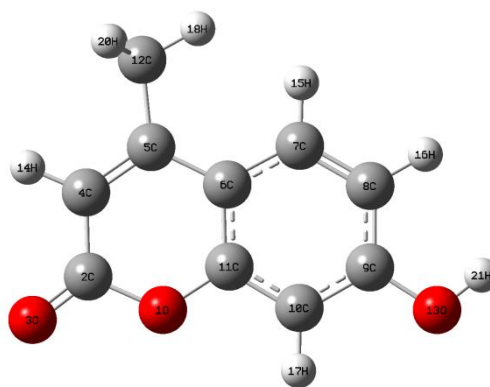
**Figure III.3:** les conformations optimisées des composés 1-6

#### Composé 1



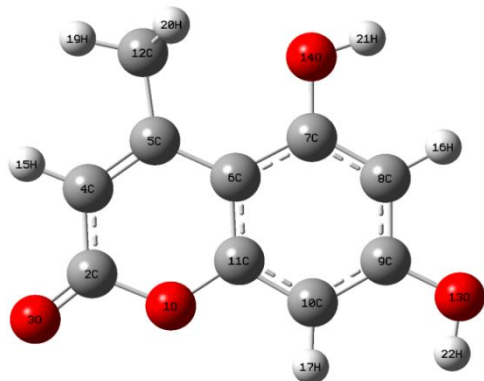
**Conformère 1A**

**E(u.a) = -611.5616 u.a**

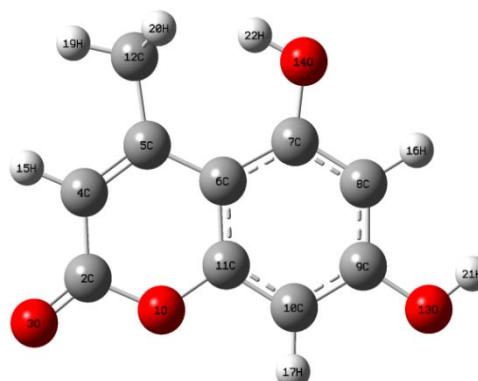


**Conformère 1B**

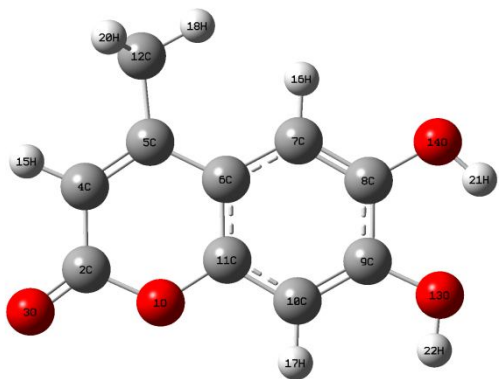
**E(u.a) = -611.5573 u.a**

Composé 2

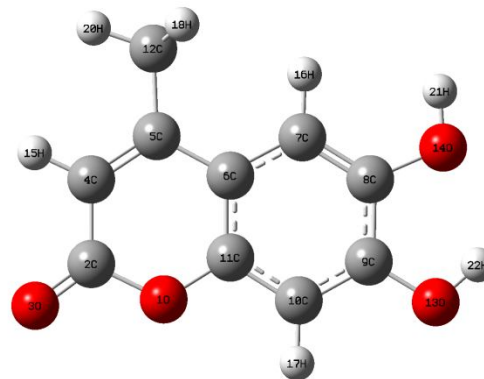
Conformère 2A

 $E(\text{u.a}) = -686.7753 \text{ u.a}$ 

Conformère 2B

 $E(\text{u.a}) = -686.7708 \text{ u.a}$ Composé 3

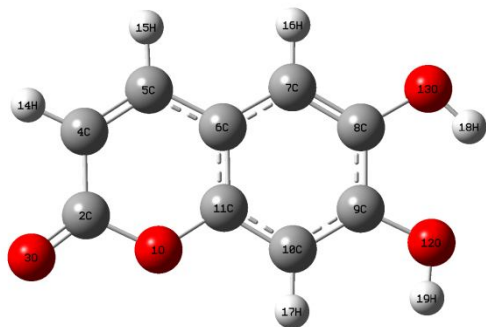
Conformère 3A

 $E(\text{u.a}) = -686.7763 \text{ u.a}$ 

Conformère 3B

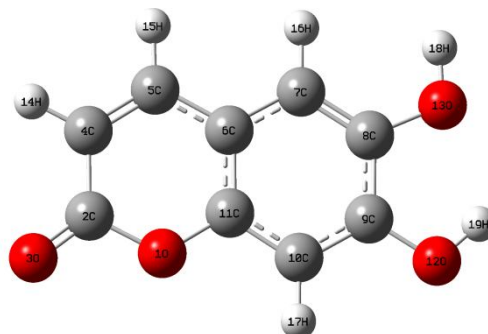
 $E(\text{u.a}) = -686.7732 \text{ u.a}$

Composé 4



Conformère 4A

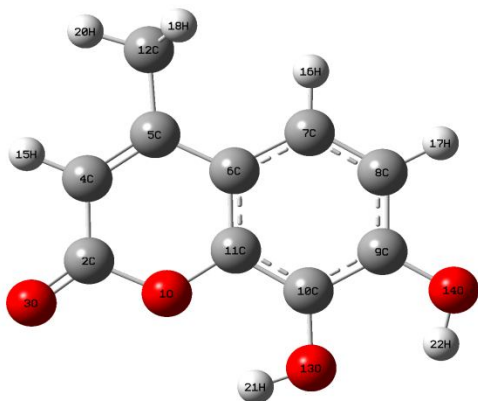
$E(u.a) = -647.4565 u.a$



Conformère 4B

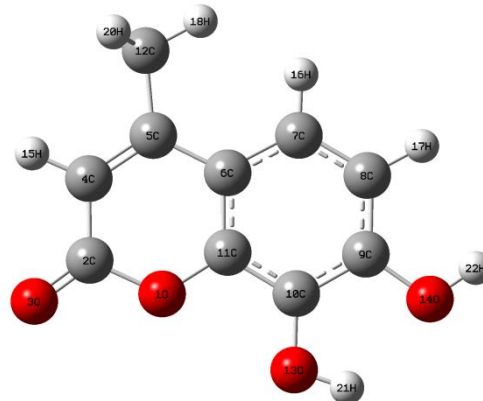
$E(u.a) = -647.4562 u.a$

Composé 5



Conformère 5A

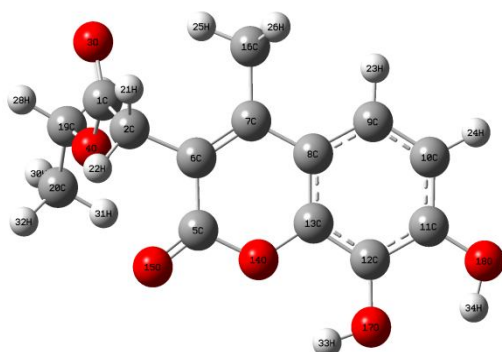
$E(u.a) = -686.7799 u.a$



Conformère 5B

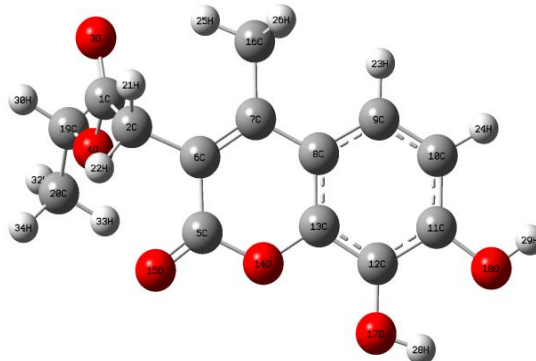
$E(u.a) = -686.7672 u.a$

Composé 6



Conformère 6A

$E(u.a) = -993.2854 u.a$



Conformère 6B

$E(u.a) = -993.2768 u.a$

Les énergies des conformations A et B des 6 composés montrent que la conformation A est la plus basse énergétiquement, c'est-à-dire la conformation la plus stable. Pour cette raison, nous avons choisi la conformation A pour prédire l'activité anti-oxydante de ces composés coumarines.

#### III.4. Descripteurs théoriques de l'activité anti-oxydante

Afin de corréler l'activité anti-oxydante expérimentale d'une molécule avec sa structure chimique, nous pouvons utiliser plusieurs indices ou descripteurs, tels que:

- ✓ L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (de l'acronyme anglais *Bond Dissociation Enthalpy*: BDE)
- ✓ Le potentiel d'ionisation (*Ionisation Potential*: IP)
- ✓ Affinité protonique (*Protonic Affinity*: PA)
- ✓ L'enthalpie de dissociation du proton (*Proton Dissociation Enthalpy*: PDE).
- ✓ L'enthalpie de transfert de l'électron (*Electron Transfer Enthalpy*: ETE)

Le choix du descripteur est lié au type de mécanisme. 3 principaux mécanismes sont décrits dans la littérature ((voir chapitre I) :

- 1- Céder un atome d'hydrogène (HAT): lié à un atome de forte électronégativité (liaison fragile). Cette réactivité est mesurée par la BDE.
- 2- Laisser partir un électron suivi par le départ d'un proton (SET-PT). Cette réactivité est mesurée par IP et PDE.
- 3- Céder un proton suivi d'un électron (SPLET). Cette réactivité est mesurée par PA et ETE.

Dans ce travail, nous avons calculé tous les descripteurs en tenant compte des différents types de mécanismes possible. Nous avons déterminé l'activité anti-oxydante, en se basant sur les 3 mécanismes décrits auparavant. Dans les différents cas de figure, la molécule est toujours transformée en son radical phénolique plus un atome d'hydrogène.

En calculant les grandeurs énergétiques: BDE, IP, PDE, PA et l'ETE, nous avons déterminé le site actif (c'est-à-dire le groupement OH le plus réactif) et par conséquent on peut déduire le mécanisme le plus probable pour chacun des 6 composés étudiés.

### III.5. Détails des calculs théoriques :

- Calcul de la BDE :

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

- Calcul de l'IP :

$$\text{IP} = H(\text{ArOH}^{+\cdot}) + H(e^-) - H(\text{ArOH})$$

- Calcul de la PDE :

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

- Calcul de PA :

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

- Calcul de ETE :

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

Avec:

$H(\text{ArOH})$  : Enthalpie de la molécule neutre

$H(\text{ArO}^\cdot)$  : Enthalpie du radical

$H(\text{ArOH}^{+\cdot})$  : Enthalpie du radical cation

$H(\text{ArO}^-)$  : Enthalpie de l'anion

$H(e^-)$  : Enthalpie de l'électron

$H(\text{H}^+)$  : Enthalpie du proton

Dans ces calculs, l'enthalpie du proton  $H(\text{H}^+)$  et celle de l'électron étant prises de la référence [5] et valent respectivement: 1.48 Kcal/mol et 0.75 kcal/mol.



### III.6. Résultats et discussion

Le 7-Hydroxy-4-methylcoumarine (1) est la seule molécule qui possède un seul hydroxyle (7-OH) alors que les autres molécules (2-6) possèdent deux hydroxyles.

#### III.6.1 : Energies des radicaux selon la position du groupement OH

**Tableau 1** : Les valeurs relatives ( $\Delta E$ ) calculées pour les 6 composés en (kcal/mol)

Composés		$\Delta E$				
		Gaz	Benzène $\epsilon=2.2706$	Acétone $\epsilon=20.493$	MeOH $\epsilon=32.613$	Eau $\epsilon=78.355$
1	7-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	7-OH	2.51	2.38	2.13	2.70	3.14
	5-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	6-OH	6.34	4.96	3.77	3.77	3.64
	7-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	6-OH	6.71	5.27	4.08	4.01	3.95
	7-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	7-OH	4.96	4.83	4.77	4.77	3.64
	8-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	7-OH	4.96	4.71	4.64	4.58	4.64
	8-OH	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

On remarque que :

- Pour les molécules 5 et 6, les radicaux 8-OH sont plus stables que le radical 7-OH et cela est justifié par l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire formée entre l'hydrogène H34 et l'oxygène O17 pour la molécule 6 et la liaison hydrogène formée entre l'hydrogène H22 et l'oxygène O13 pour la molécule 5.
- Pour les composés 3 et 4, les radicaux 7-OH est plus stables que les radicaux 6-OH, et cela à cause de la liaison hydrogène intramoléculaire formée entre l'hydrogène H21 et l'oxygène O13 pour la molécule 3 et la liaison hydrogène formée entre l'hydrogène H17 et l'oxygène O17 dans le composé 4.
- Pour le composé 2, le radical 5-OH est plus stable à celle de 7-OH.

**Remarque :** Pour le composé 1, il y a un seul hydroxyle OH qui peut subir la radicalisation. Pour les autres composés 2-6, il y a deux groupements OH. Le choix du groupement hydroxyle OH le plus actif pour les composés 2-6 est basé sur l'ordre d'activité obtenu expérimentalement [3] :  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$

**Exemple d'illustration :** Calcul de l'enthalpie d'une molécule à  $P=1\text{atm}$  et  $t=25^\circ\text{C}$ .

**Figure III.2 :** Fichier input de composé 1

```

Fichier Edition Format Affichage ?
%procshared=4
%mem=1500MB
# freq=noraman b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity

Title Card Required

0 1
O
O
C      1      1.40109161      1 117.51321034      3 179.95821560      0
C      2      1.20819017      1 115.89557026      1  0.01799567      0
C      4      1.45342395      2 123.23603717      2 -0.00879797      0
C      5      1.45144268      4 118.73568079      4 -179.99919518      0
C      6      1.41027016      5 124.68834424      5 179.99732932      0
C      7      1.38356070      6 121.74911882      6 -0.00075443      0
C      8      1.40632077      7 119.50444872      7  0.00000000      0
C      9      1.39367194      8 120.41483084      3 -179.97435931      0
C     10      1.36124057      4 122.26190675      2 179.99342419      0
C     11      1.50535550      8 121.08040187      7 -179.99962346      0
O      9      1.36102779      8 117.03192968      1 -179.98391310      0
H      4      1.08444561      2 114.97126948      5 -0.00231399      0
H      7      1.08525799      6 119.26775777      6 180.00000000      0
H      8      1.08457862      7 121.56645807      8 180.00000000      0
H     12     1.08638952      9 121.93125920      4 120.42630427      0
H     12     1.09692596      5 111.11396343      4 -120.42965155      0
H     12     1.09692615      5 111.11468453      4 -0.00132997      0
H     13     0.97030954      9 109.31489321      8 180.00000000      0

```

**Figure III.3 :** Fichier output de composé 1 (calcul de l'enthalpie)

```

Fichier Edition Format Affichage ?
warning -- explicit consideration of 16 degrees of freedom as
vibrations may cause significant error
Vibrational temperatures:  135.76  151.43  244.90  299.90  334.17
(kelvin)                  372.87  417.64  450.38  574.66  578.42
                          620.90  663.48  683.43  767.82  799.27
                          833.54  927.99 1001.65 1010.87 1041.19
                          1066.76 1164.32 1190.86 1205.80 1256.54
                          1268.72 1371.00 1446.13 1486.78 1547.59
                          1564.72 1676.03 1681.11 1744.28 1778.59
                          1806.73 1868.73 1966.66 2007.22 2039.23
                          2075.23 2142.09 2171.86 2184.19 2239.56
                          2336.16 2406.72 2417.60 2650.28 4387.50
                          4463.45 4524.82 4609.57 4619.92 4641.70
                          4645.95 5392.39

Zero-point correction=          0.159856 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=    0.170302
Thermal correction to Enthalpy=   0.171246
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.124049
Sum of electronic and zero-point Energies= -611.401710
Sum of electronic and thermal Energies= -611.391264
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -611.390320
Sum of electronic and thermal Free Energies= -611.437518

E (Thermal)          CV          S
Kcal/Mol             cal/Mol-Kelvin    cal/Mol-Kelvin
Total                106.866          41.578          99.336
Electronic           0.000            0.000            0.000
Translational        0.889            2.981            41.404
Rotational           0.889            2.981            31.126
Vibrational          105.089          35.617          26.807
Vibration 1          0.603            1.953            3.568
Vibration 2          0.605            1.945            3.355
Vibration 3          0.625            1.879            2.433

```

**III.6.2-Calcul de l'enthalpie de dissociation de la liaison OH (BDE) :**

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

**Tableau 2a : Valeurs de la BDE en phase gazeuse**

Composés		Gaz		
		H(ArO <sup>·</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7532	-611.3903	86.03
2	7-OH	-685.9611	-686.5987	86.34
	5-OH	-685.9652	-686.5987	83.77
3	6-OH	-685.9630	-686.5976	84.46
	7-OH	-685.9733	-686.5976	78.00
4	6-OH	-646.6745	-647.3096	84.78
	7-OH	-646.6852	-647.3096	78.06
5	7-OH	-685.9655	-686.6031	86.34
	8-OH	-685.9732	-686.6031	81.58
6	7-OH	-992.3649	-993.0010	85.40
	8-OH	-992.3726	-993.0011	80.57

**Tableau 2b : Valeurs de la BDE dans le benzène**

Composés		Benzène ( $\epsilon=2.2706$ )		
		H(ArO <sup>·</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7602	-611.3973	86.03
2	7-OH	-685.9696	-686.6073	86.41
	5-OH	-685.9734	-686.6073	84.02
3	6-OH	-685.9750	-686.6082	83.58
	7-OH	-685.9831	-686.6082	78.50
4	6-OH	-646.6840	-647.3177	83.90
	7-OH	-646.6924	-647.3177	78.63
5	7-OH	-685.9737	-686.6092	85.02
	8-OH	-685.9812	-686.6092	80.32
6	7-OH	-992.3749	-993.0089	84.02
	8-OH	-992.3823	-993.0089	79.44

Tableau 2c : Valeurs de la BDE dans l'acétone

Composés		Acétone ( $\epsilon=20.493$ )		
		H(ArO $\cdot$ ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
1	<b>7-OH</b>	-610.7663	-611.4032	<b>85.91</b>
2	7-OH	-685.9768	-686.6144	86.34
	<b>5-OH</b>	-685.9802	-686.6144	<b>84.21</b>
3	6-OH	-685.9808	-686.6127	82.83
	<b>7-OH</b>	-685.9871	-686.6127	<b>78.81</b>
4	6-OH	-646.6919	-647.3243	83.08
	<b>7-OH</b>	-646.6985	-647.3243	<b>78.94</b>
5	<b>7-OH</b>	-685.9808	-686.6141	<b>83.64</b>
	8-OH	-685.9882	-686.6141	78.94
6	<b>7-OH</b>	-992.3832	-993.0151	<b>82.76</b>
	8-OH	-992.3904	-993.0151	78.25

Tableau 2d : Valeurs de la BDE dans le méthanol

Composés		Méthanol ( $\epsilon=32.613$ )		
		H(ArO $\cdot$ ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
1	<b>7-OH</b>	-610.7666	-611.4035	<b>85.91</b>
2	7-OH	-685.9772	-686.6148	86.34
	<b>5-OH</b>	-685.9805	-686.6148	<b>84.27</b>
3	6-OH	-685.9812	-686.6131	82.77
	<b>7-OH</b>	-685.9875	-686.6131	<b>78.81</b>
4	6-OH	-646.6923	-647.3247	83.08
	<b>7-OH</b>	-646.6988	-647.3247	<b>79.00</b>
5	<b>7-OH</b>	-685.9811	-686.6143	<b>83.58</b>
	8-OH	-685.9885	-686.6143	78.94
6	<b>7-OH</b>	-992.3836	-993.0154	<b>82.70</b>
	8-OH	-992.3908	-993.0154	78.19

Tableau 2c: Valeurs de la BDE dans l'eau

Composés		Eau ( $\epsilon=78.355$ )		
		H(ArO $\cdot$ ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
1	<b>7-OH</b>	-610.7670	-611.4038	<b>85.84</b>
2	7-OH	-685.9775	-686.6152	86.41
	<b>5-OH</b>	-685.9808	-686.6152	<b>84.34</b>
3	6-OH	-685.9838	-686.6157	82.77
	<b>7-OH</b>	-685.9900	-686.6157	<b>78.88</b>
4	6-OH	-646.6927	-647.3250	83.02
	<b>7-OH</b>	-646.6991	-647.3250	<b>79.00</b>
5	<b>7-OH</b>	-685.9815	-686.6145	<b>83.46</b>
	8-OH	-685.9888	-686.6145	78.88
6	<b>7-OH</b>	-992.3840	-993.0157	<b>82.64</b>
	8-OH	-992.3913	-993.0157	78.06

**III.6.3-Calcul du potentiel d'ionisation IP :**

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

**Tableau 3a : Valeurs de IP en phase gazeuse**

Composés	Gaz		
	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	IP (kcal/mol)
1	-611.1008	-611.3903	180.92
2	-686.3133	-686.5987	178.34
3	-686.3200	-686.5976	173.45
4	-647.0271	-647.3096	176.52
5	-686.3161	-686.6032	179.35
6	-992.7224	-993.0010	174.08

**Tableau 3b : Valeurs de IP dans le benzène**

Composés	Benzène		
	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	IP (kcal/mol)
1	-611.1458	-611.3973	157.07
2	-686.3595	-686.6073	154.75
3	-686.3671	-686.6082	150.55
4	-647.0740	-647.3177	152.17
5	-686.3609	-686.6092	155.06
6	-992.7651	-993.0089	152.18

**Tableau 3c : Valeurs de IP dans l'acétone**

Composés	Acétone		
	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	IP (kcal/mol)
1	-611.1785	-611.4032	140.25
2	-686.3934	-686.6144	137.93
3	-686.3985	-686.6127	133.67
4	-647.1083	-647.3243	134.79
5	-686.3934	-686.6141	137.74
6	-992.7972	-993.0151	135.99

**Tableau 3d : Valeurs de IP dans le méthanol**

Composés	MeOH		
	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	IP (kcal/mol)
1	-611.1800	-611.4035	139.50
2	-686.3950	-686.6148	137.18
3	-686.4001	-686.6131	132.91
4	-647.1099	-647.3247	134.04
5	-686.3950	-686.6143	136.86
6	-992.7987	-993.0154	135.23

**Tableau 3e : Valeurs de IP dans l'eau**

Composés	Eau		
	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	IP (kcal/mol)
1	-611.1815	-611.4038	139.50
2	-686.3966	-686.6152	136.42
3	-686.4035	-686.6157	132.71
4	-647.1115	-647.3250	133.23
5	-686.3965	-686.6145	136.05
6	-992.8003	-993.0157	134.54

**III.6.4. Calcul de l'enthalpie de dissociation du proton (PDE)**

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

**Tableau 4a : Valeurs de PDE en phase gazeuse**

Composés		Gaz		
		H(ArO <sup>·</sup> ) (u.a)	H(ArOH <sup>·+</sup> ) (u.a)	PDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7532	-611.1008	216.64
2	7-OH	-685.9611	-686.3133	219.53
	5-OH	-685.9652	-686.3133	216.95
3	6-OH	-685.9630	-686.3200	222.54
	7-OH	-685.9733	-686.3200	216.07
4	6-OH	-646.6745	-647.0271	219.78
	7-OH	-646.6852	-647.0271	213.06
5	7-OH	-685.9655	-686.3161	218.52
	8-OH	-685.9732	-686.3161	213.69
6	7-OH	-992.3649	-992.7224	222.85
	8-OH	-992.3726	-992.7224	218.02

**Tableau 4b: Valeurs de PDE dans le benzène**

Composés		Benzène		
		H(ArO <sup>·</sup> ) (u.a)	H(ArOH <sup>·+</sup> ) (u.a)	PDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7602	-611.1458	240.49
2	7-OH	-685.9696	-686.3595	243.58
	5-OH	--685.9734	-686.3595	240.80
3	6-OH	-685.9750	-686.3671	244.57
	7-OH	-685.9831	-686.3671	239.48
4	6-OH	-646.6840	-647.0740	243.25
	7-OH	-646.6924	-647.0740	237.98
5	7-OH	-685.9737	-686.3609	241.49
	8-OH	-685.9812	-686.3609	236.79
6	7-OH	-992.3749	-992.7651	243.37
	8-OH	-992.3823	-992.7651	238.73



Tableau 4c : Valeurs de PDE dans l'acétone

Composés		Acétone		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArOH <sup>•+</sup> ) (u.a)	PDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7663	-611.1785	257.18
2	7-OH	-685.9768	-686.3934	259.94
	5-OH	-685.9802	-686.3934	257.87
3	6-OH	-685.9808	-686.3985	260.63
	7-OH	-685.9871	-686.3985	256.67
4	6-OH	-646.6919	-647.1083	259.81
	7-OH	-646.6985	-647.1083	255.67
5	7-OH	-685.9808	-686.3934	257.43
	8-OH	-685.9882	-686.3934	252.78
6	7-OH	-992.3832	-992.7972	258.31
	8-OH	-992.3904	-992.7972	253.79

Tableau 4d : Valeurs de PDE dans le méthanol

Composés		Méthanol		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArOH <sup>•+</sup> ) (u.a)	PDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7666	-611.1800	257.93
2	7-OH	-685.9772	-686.3950	260.69
	5-OH	-685.9805	-686.3950	258.62
3	6-OH	-685.9812	-686.4001	261.32
	7-OH	-685.9875	-686.4001	257.37
4	6-OH	-646.6923	-647.1099	260.57
	7-OH	-646.6988	-647.1099	256.49
5	7-OH	-685.9811	-686.3950	258.24
	8-OH	-685.9885	-686.3950	253.60
6	7-OH	-992.3836	-992.7987	259.00
	8-OH	-992.3908	-992.7987	254.48

Tableau 4e : Valeurs de PDE dans l'eau

Composés		Eau		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArOH <sup>+</sup> ) (u.a)	PDE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7670	-611.1815	258.69
2	7-OH	-685.9775	-686.3966	261.51
	5-OH	-685.9808	-686.3966	261.51
3	6-OH	-685.9838	-686.4035	261.88
	7-OH	-685.9900	-686.4035	258.06
4	6-OH	-646.6927	-647.1115	261.32
	7-OH	-646.6991	-647.1115	257.30
5	7-OH	-685.9815	-686.3965	258.87
	8-OH	-685.9888	-686.3965	254.36
6	7-OH	-992.3840	-992.8003	255.23
	8-OH	-992.3913	-992.8003	255.17

**III.6.5. Calcul de l'affinité protonique PA :**

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

**Tableau 5a : Valeurs de PA en phase gazeuse**

Composés		Gaz		
		H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	PA (kcal/mol)
1	7-OH	-610.8403	-611.3903	343.65
2	7-OH	-686.0493	-686.5987	343.27
	5-OH	-686.0545	-686.5987	340.01
3	6-OH	-686.0319	-686.5976	353.50
	7-OH	-686.0650	-686.5976	332.73
4	6-OH	-646.7450	-647.3096	352.81
	7-OH	-646.7784	-647.3096	331.85
5	7-OH	-686.0458	-686.6031	348.23
	8-OH	-686.0506	-686.6031	345.28
6	7-OH	-992.4471	-993.0010	346.10
	8-OH	-992.4522	-993.0011	342.90

**Tableau 5b : Valeurs de PA dans le benzène**

Composés		Benzène		
		H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	PA (kcal/mol)
1	7-OH	-610.8875	-611.3973	318.48
2	7-OH	-686.0978	-686.6073	318.23
	5-OH	-686.1018	-686.6073	315.72
3	6-OH	-686.0856	-686.6082	326.46
	7-OH	-686.1123	-686.6082	309.70
4	6-OH	-646.7959	-647.3177	325.95
	7-OH	-646.8235	-647.3177	308.63
5	7-OH	-686.0940	-686.6092	321.81
	8-OH	-686.0994	-686.6092	318.42
6	7-OH	-992.4957	-993.0089	320.49
	8-OH	-992.5015	-993.0089	316.92

Tableau 5c : Valeurs de PA dans l'acétone

Composés		Acétone		
		H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	PA (kcal/mol)
1	7-OH	-610.9225	-611.4032	300.16
2	7-OH	-686.1338	-686.6144	300.10
	5-OH	-686.1365	-686.6144	298.40
3	6-OH	-686.1214	-686.6127	306.81
	7-OH	-686.1441	-686.6127	292.57
4	6-OH	-646.8337	-647.3243	306.38
	7-OH	-646.8564	-647.3243	292.13
5	7-OH	-686.1301	-686.6141	302.23
	8-OH	-686.1359	-686.6141	298.59
6	7-OH	-992.5325	-993.0151	301.35
	8-OH	-992.5386	-993.0151	297.53

Tableau 5d : Valeurs de PA dans le méthanol

Composés		MeOH		
		H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	PA (kcal/mol)
1	7-OH	-610.9242	-611.4035	299.28
2	7-OH	-686.1356	-686.6148	299.29
	5-OH	-686.1381	-686.6148	297.65
3	6-OH	-686.1233	-686.6131	305.87
	7-OH	-686.1457	-686.6131	291.82
4	6-OH	-646.8355	-647.3247	305.50
	7-OH	-646.8579	-647.3247	291.44
5	7-OH	-686.1318	-686.6143	301.25
	8-OH	-686.1376	-686.6143	297.65
6	7-OH	-992.5342	-993.0154	300.47
	8-OH	-992.5404	-993.0154	296.58

Tableau 21 : Valeurs de PA dans l'eau

Composés		Eau		
		H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	PA (kcal/mol)
1	7-OH	-610.9259	-611.4038	298.41
2	7-OH	-686.1373	-686.6152	298.41
	5-OH	-686.1397	-686.6152	296.90
3	6-OH	-686.1274	-686.6157	304.93
	7-OH	-686.1490	-686.6157	291.38
4	6-OH	-646.8373	-647.3250	304.56
	7-OH	-646.8595	-647.3250	290.62
5	7-OH	-686.1335	-686.6145	300.35
	8-OH	-686.1393	-686.6145	296.71
6	7-OH	-992.5360	-993.0157	299.53
	8-OH	-992.5421	-993.0157	295.71

**III.6.6. Calcul de l'enthalpie de transfert de l'électron ETE :**

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

**Tableau 6a : Valeurs de ETE en phase gazeuse**

Composés		Gaz		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	ETE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7532	-610.8403	53.91
2	7-OH	-685.9611	-686.0493	54.60
	5-OH	-685.9652	-686.0545	55.29
3	6-OH	-685.9630	-686.0319	42.49
	7-OH	--685.9733	-686.0650	56.79
4	6-OH	-646.6745	-646.7450	43.49
	7-OH	-646.6852	-646.7784	57.73
5	7-OH	-685.9655	-686.0458	49.64
	8-OH	-685.9732	-686.0506	47.82
6	7-OH	-992.3649	-992.4471	50.83
	8-OH	-992.3726	-992.4522	49.20

**Tableau 6b : Valeurs de ETE dans le benzène**

Composés		Benzène		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	ETE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7602	-610.8875	79.13
2	7-OH	-685.9696	-686.0978	79.70
	5-OH	--685.9734	-686.1018	79.83
3	6-OH	-685.9750	-686.0856	68.78
	7-OH	-685.9831	-686.1123	80.33
4	6-OH	-646.6840	-646.7959	69.47
	7-OH	-646.6924	-646.8235	81.52
5	7-OH	-685.9737	-686.0940	74.68
	8-OH	-685.9812	-686.0994	73.43
6	7-OH	-992.3749	-992.4957	75.06
	8-OH	-992.3823	-992.5015	74.05

Tableau 6c : Valeurs de ETE dans l'acétone

Composés		Acétone		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	ETE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7663	-610.9225	97.27
2	7-OH	-685.9768	-686.1338	97.77
	5-OH	-685.9802	-686.1365	97.33
3	6-OH	-685.9808	-686.1214	87.48
	7-OH	-685.9871	-686.1441	97.77
4	6-OH	-646.6919	-646.8337	88.17
	7-OH	-646.6985	-646.8564	98.34
5	7-OH	-685.9808	-686.1301	92.88
	8-OH	-685.9882	-686.1359	91.94
6	7-OH	-992.3832	-992.5325	92.94
	8-OH	-992.3904	-992.5386	92.25

Tableau 6d : Valeurs de ETE dans le méthanol

Composés		MeOH		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	ETE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7666	-610.9242	98.15
2	7-OH	-685.9772	-686.1356	98.65
	5-OH	-685.9805	-686.1381	98.15
3	6-OH	-685.9812	-686.1233	88.36
	7-OH	-685.9875	-686.1457	98.52
4	6-OH	-646.6923	-646.8355	89.11
	7-OH	-646.6988	-646.8579	99.09
5	7-OH	-685.9811	-686.1318	93.82
	8-OH	-685.9885	-686.1376	92.81
6	7-OH	-992.3836	-992.5342	93.76
	8-OH	-992.3908	-992.5404	93.07

Tableau 6e : Valeurs de ETE dans l'eau

Composés		Eau		
		H(ArO <sup>•</sup> ) (u.a)	H(ArO <sup>-</sup> ) (u.a)	ETE (kcal/mol)
1	7-OH	-610.7532	-610.9259	99.03
2	7-OH	-685.9611	-686.1373	99.53
	5-OH	-685.9652	-686.1397	110.30
3	6-OH	-685.9630	-686.1274	89.36
	7-OH	-685.9733	-686.1490	99.03
4	6-OH	-646.6745	-646.8373	89.99
	7-OH	-646.6852	-646.8595	99.91
5	7-OH	-685.9655	-686.1335	94.63
	8-OH	-685.9732	-686.1393	93.69
6	7-OH	-992.3649	-992.5360	90.12
	8-OH	-992.3726	-992.5421	93.88



**III.6.7. Calcul du descripteur pour le mécanisme SET-PT :**

Départ d'un électron (étape 1) suivi par le départ d'un proton (étape 2)

Dans ce cas, l'enthalpie totale est la somme des enthalpies des deux étapes :

$$H_{\text{tot}}(\text{SET-PT}) = \text{IP} + \text{PDE}$$

**Tableau 7 : Valeurs de  $H_{\text{tot}}(\text{SET-PT})$  dans les différents milieux**

Composés		$H_{\text{tot}}(\text{SET-PT}) = \text{IP} + \text{PDE}$				
		Gaz	Benzène $\epsilon=2.2706$	Acétone $\epsilon=20.493$	MeOH $\epsilon=32.613$	Eau $\epsilon=78.355$
1	7-OH	397.56	397.56	397.43	397.49	397.43
2	7-OH	397.87	397.93	397.87	397.87	397.94
	5-OH	395.29	395.55	395.80	395.80	397.93
3	6-OH	395.99	395.12	394.30	394.23	394.59
	7-OH	389.52	390.03	390.34	390.28	390.77
4	6-OH	396.30	395.42	394.60	394.61	394.55
	7-OH	389.58	390.15	390.46	390.53	390.53
5	7-OH	397.87	396.55	395.17	395.10	394.92
	8-OH	393.04	391.85	390.52	390.46	390.41
6	7-OH	396.93	395.55	394.30	394.23	389.77
	8-OH	392.10	390.91	389.78	389.71	389.71

**III.6.8. Calcul du descripteur pour le mécanisme SPLET :**

Départ d'un proton (étape 1) suivi par le départ d'un électron (étape 2)

Dans ce cas, l'enthalpie totale est la somme des enthalpies des deux étapes :

$$H_{\text{tot}}(\text{SPLET}) = \text{PA} + \text{ETA}$$

**Tableau 8 : Valeurs des enthalpies  $H_{\text{tot}}(\text{SPLET})$  dans différents milieux**

Composés		$H_{\text{tot}}(\text{SPLET}) = \text{PA} + \text{ETE}$				
		Gaz	Benzène $\epsilon=2.2706$	Acétone $\epsilon=20.493$	MeOH $\epsilon=32.613$	Eau $\epsilon=78.355$
1	7-OH	397.96	397.61	397.43	397.43	397.44
2	7-OH	397.87	397.93	397.87	397.94	397.94
	5-OH	395.30	395.55	395.73	395.80	397.02
3	6-OH	395.99	395.24	394.29	394.23	394.29
	7-OH	389.52	390.03	390.34	390.34	390.41
4	6-OH	396.30	395.42	394.55	394.61	394.55
	7-OH	389.58	390.15	390.47	390.53	390.53
5	7-OH	397.87	396.49	395.11	395.07	394.98
	8-OH	393.10	391.85	390.53	390.46	390.40
6	7-OH	396.43	395.55	394.29	394.23	389.65
	8-OH	392.10	390.97	389.78	389.65	389.59

### III.7. Prédiction du type du mécanisme :

#### III.7.1 : Classement selon le descripteur BDE (mécanisme HAT : libération de H)

**Tableau 9** : Valeurs de la BDE calculées pour les 6 composés en kcal/mol

Composés		BDE					Classement théorique
		Gaz	Benzène $\epsilon=2.2706$	Acétone $\epsilon=20.493$	MeOH $\epsilon=32.613$	Eau $\epsilon=78.355$	
1	7-OH	86.03	86.03	<b>85.91</b>	<b>85.91</b>	<b>85.84</b>	<b>6<sup>ème</sup></b>
2	5-OH	83.77	84.02	<b>84.21</b>	<b>84.27</b>	<b>84.34</b>	<b>5<sup>ème</sup></b>
3	7-OH	77.99	78.50	<b>78.81</b>	<b>78.81</b>	<b>78.88</b>	<b>1<sup>er</sup></b>
4	7-OH	78.06	78.63	<b>78.94</b>	<b>79.00</b>	<b>79.00</b>	<b>2<sup>nd</sup></b>
5	7-OH	86.34	85.02	<b>83.64</b>	<b>83.58</b>	<b>83.46</b>	<b>4<sup>ème</sup></b>
6	7-OH	85.40	84.02	<b>82.76</b>	<b>82.70</b>	<b>82.64</b>	<b>3<sup>ème</sup></b>

Les résultats donnés dans le tableau 9 montrent que les valeurs de la BDE calculées dans différents milieux donnent l'ordre suivant :

**3 > 4 > 2 > 6 > 5 > 1** en phase gazeuse

**3 > 4 > 2 > 6=2 > 5 > 1** dans le benzène (solvant apolaire)

et on peut conclure que les valeurs de la BDE calculées en phase gazeuse et dans le benzène ne sont pas bien corrélées avec le classement expérimental **3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1**

Pour les solvants de polarité moyenne ou élevée (acétone, méthanol, eau), l'ordre des BDE est le suivant :

**BDE(3) < BDE (4) < BDE (6) < BDE (5) < BDE (2) < BDE (1)**

Par conséquent, l'ordre du pouvoir antioxydant est **3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1**

Ce résultat montre l'existence d'une **corrélation parfaite** entre les valeurs des BDE calculées en milieux plus ou moins polaires (acétone, méthanol, eau) avec le classement du pouvoir antioxydant des 6 composés mesuré expérimentalement dans l'acétone et le méthanol.

Ce résultat montre également l'importance de la prise en considération du milieu dans le calcul des descripteurs théoriques de l'activité anti-oxydante.

### III.7.2 : Classement selon les 3 mécanismes possibles dans différents milieux

**Tableau 10a : en phase gazeuse**

Composés		Gaz		
		HAT (BDE)	SET-PT (IP+PDE)	SPLET (PA+ETE)
3	7-OH	78.00	389.52	389.52
4	7-OH	78.06	389.58	389.58
6	7-OH	85.40	396.93	396.43
5	7-OH	86.34	397.87	397.87
2	5-OH	83.77	395.29	395.30
1	7-OH	86.03	397.56	397.96

**Tableau 10b : Dans le benzène**

Composés		Benzène		
		HAT (BDE)	SET-PT (IP+PDE)	SPLET (PA+ETE)
3	7-OH	78.50	390.03	390.03
4	7-OH	78.63	390.15	390.15
6	7-OH	84.02	395.55	395.55
5	7-OH	85.02	396.55	396.49
2	5-OH	84.02	395.55	395.55
1	7-OH	85.91	397.43	397.43

**Tableau 10c : Dans l'acétone**

Composés		Acétone		
		HAT (BDE)	SET-PT (IP+PDE)	SPLET (PA+ETE)
3	7-OH	78.81	390.34	390.34
4	7-OH	78.94	390.46	390.47
6	7-OH	82.76	394.30	394.29
5	7-OH	83.64	395.17	395.11
2	5-OH	84.21	395.80	395.73
1	7-OH	85.91	397.43	397.43

**Tableau 10d : Dans le méthanol**

Composés		MeOH		
		HAT (BDE)	SET-PT (IP+PDE)	SPLET (PA+ETE)
3	7-OH	78.81	390.28	390.34
4	7-OH	79.00	390.53	390.53
6	7-OH	82.70	394.23	394.23
5	7-OH	83.58	395.10	395.07
2	5-OH	84.27	395.80	395.80
1	7-OH	85.91	397.49	397.43

**Tableau 10e : Dans l'eau**

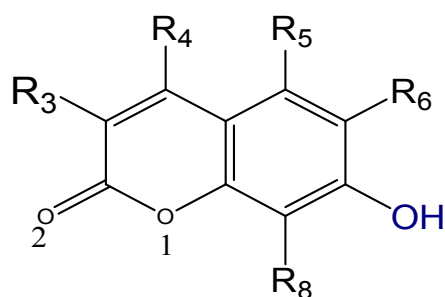
Composés		Eau		
		HAT (BDE)	SET-PT (IP+PDE)	SPLET (PA+ETE)
3	7-OH	78.88	390.77	390.41
4	7-OH	79.00	390.53	390.53
6	7-OH	82.64	389.77	389.65
5	7-OH	83.46	394.92	394.98
2	5-OH	84.34	397.93	397.02
1	7-OH	85.84	397.43	397.44

À partir des résultats obtenus, nous pouvons conclure que

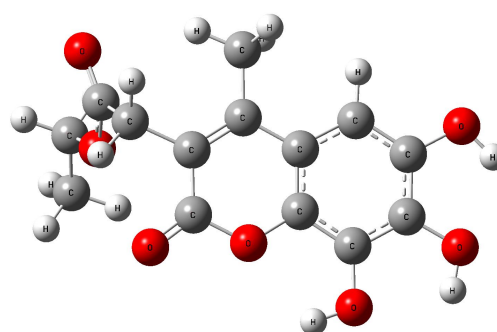
- Le mécanisme HAT interprété par le descripteur BDE donne l'ordre suivant :  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$  qui est en parfaite conformité avec les données expérimentales.
- Le mécanisme HAT est le plus favorable puisqu'il correspond à une seule étape et il consomme le moins d'énergie pour la formation du radical  $ArO\cdot$ .

### III.8. Prédiction théorique d'un composé « non testé » plus antioxydant que les composés 1-6

Dans cette partie, nous avons tenté de prédire théoriquement un composé hypothétique (non testé) possédant une activité anti-oxydante plus importante que les 6 composés précédents en changeant les substituants. Après plusieurs calculs « test », nous avons retenu le composé suivant Ethyl 2-(6, 7, 8-trihydroxy-4-methylcoumar-3-yl)-Acétate (**Composé 7-Theo**)



**R3= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Ac; R4= Me ; R5=H ; R6=OH; R8= OH**



**Composé 7-Theo**

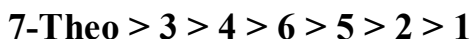
**Tableau 11 :**

Composé		Eau		
		H(ArO $\cdot$ ) (u.a)	H(ArOH) (u.a)	BDE (kcal/mol)
<b>7-Theo</b>	7-OH	-1067.6050	-1068.2275	<b>76.87</b>

Pour le composé 7-Theo, la valeur de la BDE est de 76.87 kcal/mol qui est plus faible que celles des 6 dérivés coumariniques étudiés 1-6. Cette valeur (76,87 kcal/mol) est

remarquablement inférieure à celle du composé le plus puissant de la série 1-6 c'est-à-dire le composé 3 (78.88 kcal/mol).

Donc, l'efficacité de l'activité anti-oxydante de notre série diminue selon l'ordre suivant :

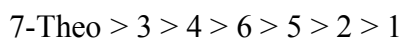


### **Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons mené une étude de prédiction théorique du pouvoir antioxydant d'une série de 6 composés coumariniques 1-6. Comme première étape, nous avons déterminé la conformation la plus stable de chaque composé puis nous avons calculé tous les descripteurs (BDE, IP, PA, PD, ETE) pour la conformation la plus possible en tenant compte de la position du groupement hydroxyle OH la plus active. En se basant sur l'ordre expérimental décroissant de l'activité anti-oxydante  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$ , nous avons identifié le site préférentiel de radicalisation des composés possédant deux groupements OH.

Les 3 mécanismes possibles (HAT, SET-PT et SPLET) ont été pris en considération en utilisant le descripteur approprié pour chaque mécanisme. Les résultats obtenus montrent que le mécanisme HAT (transfert de l'atome H) est le plus favorable du fait qu'il s'effectue en une étape et il met en jeu la plus basse énergie.

A partir des résultats obtenus, nous avons effectué une prédiction théorique d'un composé analogue de la série étudiée et la séquence suivante de l'efficacité de l'activité anti-oxydante a été obtenue :



**Références du chapitre III**

[1] **S. Hamimed (2009)** *Caractérisation chimique des principes à effet antidermatophyte des racines d'AnacycluspyrethrumL.* Thèse de Magister, Université de Constantine.

[2] **B. Harkati (2011)** *valorisation et identification structurale des principes actifs de Laplante de la famille Asteraceae: ScorzoneraUndulata.* Thèse de doctorat, Université de Constantine.

[3] **D. Vessela & al (2010)** Biochimie 92, 1089-1100.

[4] **W. Benchouk (2010)** *Etude théorique des réactions de cycloaddition dipolaires-1, 3.* Thèse de doctorat, Université de Tlemcen.

[5] **J. Bartmess (1994)** Phys. Chem, 98. 6420.



## **CONCLUSION GENERALE**

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de l'activité anti-oxydante d'une série de six composés phénoliques (coumarines). Les composés sont :

- 7-hydroxy-4-méthylcoumarine (1)
- 5,7-dihydroxy-4-méthylcoumarine (2)
- 6,7-dihydroxy-4-méthylcoumarine (3)
- 6,7-dihydroxycoumarine (4)
- 7,8-dihydroxy-4-méthylcoumarine (5)
- Ethyl 2-(7,8-dihydroxy-4-méthylcoumar-3-yl)-acétate (6)

Ce travail consiste à faire une optimisation complète des structures moléculaires en phase gazeuse et en solution dans des solvants de différentes polarités (benzène, acétone, méthanol, eau). L'effet de solvant a été pris en considération avec le modèle de solvation C-PCM. Les calculs de chimie quantique ont été effectués au niveau B3LYP/6-31G(d) pour le calcul des énergies de conformations et des différents descripteurs théoriques

- BDE : Energie de dissociation de la liaison OH de la molécule neutre ArOH
- IP : Potentiel d'ionisation de la molécule neutre ArOH
- PDE : Energie de dissociation du proton H<sup>+</sup> du radical cation ArOH<sup>+</sup>
- PA : Affinité protonique de la molécule neutre ArOH
- ETE : Energie du transfert d'électron de l'anion ArO<sup>-</sup>

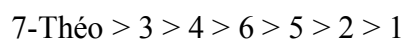
Les cinq descripteurs précédents ont été utilisés pour décrire les trois mécanismes possibles expliquant l'activité anti-oxydante :

- Transfert d'atome d'hydrogène (*HAT*) : **caractérisé par BDE**
- Transfert d'électron suivi d'un transfert de proton (*SET-PT*): **caractérisé par IP+PDE**
- Transfert du proton suivi du départ d'un électron (*SPLET*): **caractérisé par PA+ETE**

Le calcul des enthalpies de formation du radical ArO<sup>•</sup> pour chaque mécanisme nous a permis de mettre en évidence le mécanisme le plus favorable. Les résultats obtenus montrent que le mécanisme HAT est le plus favorisé car les valeurs de la BDE calculées reproduisent parfaitement l'ordre décroissant du pouvoir antioxydant des six composés 3>4 >6>5>2>1.

En effet, le grand pouvoir antioxydant du composé 3 est justifié par le fait qu'il lui correspond la plus faible valeur de la BDE c'est-à-dire la formation la moins énergétique et la plus facile du radical ArO<sup>•</sup>.

Enfin, nous avons effectué une prédiction théorique du pouvoir antioxydant d'un composé « non testé expérimentalement » et on a trouvé que le composé « Ethyl 2-(6, 7, 8-trihydroxy-4-methylcoumar-3-yl)-acétate » lui correspond une valeur de la BDE (76.87 kcal/mol) qui est plus faible que celles des six composés étudiés 1-6 et par conséquent ce composé « théorique » est prédit comme un antioxydant plus puissant que les six composés étudiés.



## خلاصة

يهدف العمل المقدم في هذه المذكرة إلى الدراسة النظرية للفعالية المضادة للأكسدة لـ 6 مركبات كومارينية وترتيبها حسب قدرتها الفعالة ضد الأكسدة. الدراسة تمت في الحالة الغازية والسائلة في أوساط مختلفة القطبية (بنزين، أستون، ميثانول، الماء). سمحت هذه الدراسة بتبيين سهولة تشكل الجذر الحر حسب أحد الآليات الثلاثة الآتية : تحرير ذرة الهيدروجين، تحرير إلكترون متبوع ببروتون، تحرير بروتون متبوع بإلكترون. الحسابات أجريت باستعمال برنامج (Gaussian09) وبالطريقة (DFT/B3LYP/6-31G\*).

بينت النتائج المتحصل عليها أن الآلية : تحرير ذرة الهيدروجين هي الأكثر تفضيلا لأن القيم المحسوبة متطابقة جيدا مع الترتيب التنزلي للقدرة المضادة للأكسدة للمركبات الستة  $1 > 2 > 3 > 4 > 5 > 6$  ، فإن هذه الآلية تجري في مرحلة واحدة و تتطلب أقل طاقة.

**الكلمات المفتاحية:** الفعالية المضادة للأكسدة، كومارين، DFT, SPLET, SET-PT, HAT,

## Résumé

L'objectif de ce travail est de mener une étude théorique de l'activité anti-oxydante de six composés coumarines afin de les classer par ordre de pouvoir antioxydant. L'étude a été effectuée en phase gazeuse et en solution dans des milieux de polarités différentes (benzène, acétone, méthanol, eau). Cette étude permet de mettre en évidence la facilité de formation du radical  $ArO\cdot$  selon l'un des trois mécanismes suivants: Transfert d'atome d'hydrogène (*HAT*), Transfert d'électron suivi d'un transfert de proton (*SET-PT*), Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (*SPLET*). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme Gaussian 09 en utilisant la théorie DFT (fonctionnelle hybride B3LYP) et la base standard 6-31G\*. Les résultats obtenus montrent que le mécanisme HAT est le plus favorisé car les valeurs de la BDE calculées sont en bon accord avec l'ordre décroissant du pouvoir anti-oxydant des six composés  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$ . De plus, ce mécanisme s'effectue en une seule étape et il nécessite le moins d'énergie.

**Mots clé :** Coumarine, Activité anti-oxydante, HAT, SET-PT, SPLET, BDE, Calculs DFT.

## ABSTRACT

The objective of this work is to perform a theoretical study of the antioxidant activity of six coumarin compounds in order to rank them in an antioxidant power sequence. The study was carried out in the gas phase and in solution in media of different polarities (benzene, acetone, methanol, water). The present study puts in evidence the facility of the formation of the  $ArO\cdot$  radical according to one of the three following mechanisms: Hydrogen atom transfer (*HAT*), Single electron transfer Proton transfer (*SET-PT*), Single proton loss-electron transfer proton transfer (*SPLET*). All calculations were carried out using Gaussian 09 software using the DFT level of theory (B3LYP hybrid functional) and the standard 6-31G\* basis set. The obtained results show that the HAT mechanism is the most favored since the calculated values of BDE are in good agreement with the decreasing order of the antioxidant power of the six compounds  $3 > 4 > 6 > 5 > 2 > 1$ . Moreover, this mechanism takes place in one step and it necessitates the lowest energy.

**Key words:** Coumarin, Antioxidant activity, HAT, SET-PT, SPLET, BDE, DFT calculations