



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

# MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER

Filière : **Chimie**

Option : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

**M<sup>elle</sup> HADJAOUI Ahlem**

Sur le thème

---

### **Etude DFT de l'activité antioxydante de quelques Dérivés de la vitamine C**

---

Soutenu publiquement le 16 Juin 2022 devant le jury composé de :

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

# ○ Dédicace

**J**e dédie ce modeste travail :

**A** ma mère ...

A la plus chère de ma vie, a ma perle qui a souffert sans me laisser souffrir.

**A** mon père ...

Mon support, qui m'a supporté tout le long de ma vie.

**A** mes deux chères sœurs ...

Qui n'ont pas cessé d'être toujours à mes côtés.

**A** ma meilleure amie.

Qui sait toujours comment procurer la joie dans ma vie.

**A** toutes mes adorables amies

A qui je souhaite plus de succès et de joie dans la vie.

**A** mes amis

**A** mes enseignants

**A** mes collègues

A tous ceux qui j'aime et qui me sont chers Merci !



# Remerciements

En tout premier lieu , je remercie **ALLAH** le Tout puissant de m'avoir donné le courage , la force, l'audace et la patience pour accomplir ce modeste travail et le mener jusqu'au bout .

Le travail a été effectué au laboratoire de recherche "Thermodynamique appliquée et modélisation moléculaire « **LATA2M** » équipe modélisation moléculaire" faculté des sciences, Université **ABOU BAKR BELKAID** .

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mon encadrante Madame **Bellifa Khadidja**, qui s'est toujours disponible, qui m'a guidé tout le long de mon travail et pour la confiance qu'elle m'a accordé et son soutien qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Mes remerciements vont également aux membres de jury pour le temps réservé à la lecture et à l'évaluation de mon travail.

Mes sincères remerciements à Monsieur **Sidi Mohamed MEKELLECHE**, Professeur à l'université A.Belkaid de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ce travail.

Mes vifs remerciements s'adressent aussi à Monsieur **CHARIF Imad Eddine**, Maître de Conférences classe A à l'université A.Belkaid, d'avoir accepté d'examiner ce travail .

Je tiens à remercier également Monsieur **HOCINE Tayeb**, Maître de conférences à l'université A.Belkaid, pour ses conseils précieux qui m'ont guidé durant la réalisation de mon travail.

Enfin, je tiens à remercier toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail.

## *Liste des abréviations*

<b>AAPH</b>	2,2-Azobis(2-amidonopropane) dihydrochloride
<b>ABTS<sup>+</sup></b>	Radical cation dérivé de l'acide 2,2-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ADNmt</b>	Acide désoxyribonucléique mitochondrial
<b>B3LYP</b>	Becke-3-parameters Lee-Yang-Parr
<b>BDE</b>	Bond dissociation Enthalpy
<b>DFT</b>	Density Functional Theory
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
<b>ETE</b>	Electron Transfer Enthalpy
<b>GPx</b>	Glutathione peroxidase
<b>HF</b>	Hartree Fock
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>HAT</b>	Hydrogen Atom Transfer
<b>IP</b>	Ionization Potential
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>MEP</b>	Molecular Electrostatic potentiel
<b>NADPH</b>	NicotinamideAdénineDinucléotide Phosphate Hydrogéné
<b>ORAC</b>	Oxygen radical absorbance capacity
<b>PA</b>	Proton Affinity
<b>PDE</b>	Proton dissociation Enthalpy
<b>PES</b>	Potential Energy Surface
<b>PCM</b>	Continuum Polarized Model
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>RNS</b>	Reactive Nitrogen Species
<b>SET</b>	Single Electron Transfer

<b>SET-PT</b>	Single Electron Transfer followed by Proton Transfer
<b>SMD</b>	Solvation Model Based Density
<b>SOD</b>	Superoxide Dismutase
<b>SPLET</b>	Sequential Proton Loss Electron Transfer
<b>TS</b>	Transition State
<b>TEAC</b>	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity

# Sommaire

---

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
Références bibliographiques .....	5
<b>CHAPITRE I : Généralités-activité antioxydante vitamine C et ses dérivés</b>	
I. Introduction .....	6
I.1. Les radicaux libres .....	6
I.1.1. Nature des radicaux libres .....	7
I.1.1.1. Espèces réactives de l'oxygène (ROS) .....	7
I.1.1.2. Espèces réactives de l'azote (RNS) .....	11
II. Les antioxydants .....	12
II.1. Définition .....	12
II.2. Types d'antioxydants .....	12
III. Tests in vitro de l'activité antioxydante .....	21
1. Test DPPH .....	21
2. Test TEAC .....	22
3. Test ORAC .....	23
III. Evaluation théorique de l'activité antioxydante .....	23
Références bibliographiques .....	27

## **CHAPITRE II : Synthèse bibliographique**

Synthèse bibliographique .....	28
Références bibliographiques .....	55

## **CHAPITRE III : Résultats et discussion**

III. Introduction .....	51
III.1. Méthodologie des calculs .....	54
III.2. Résultats et discussion .....	54
III.2.1. Etude structurale .....	54
III.2.2. Etude thermodynamique .....	56
III.2.2. Effet de l'hétéroatome (AZOTE) sur l'activité antioxydante .....	58
III.2.3. Stabilité des radicaux libres formés et distributions des densités de spin .....	62
III.2.4. Etude cinétique .....	65

# Sommaire

---

III.2.5. propriétés Druglikeness .....	68
III.2.6. Evaluation des paramètres pharmacocinétique (Server pkCSM) .....	69
Références bibliographiques .....	75
Conclusion générale .....	76

# **Introduction générale**

Le stress oxydatif est l'impuissance de l'organisme à se protéger des espèces réactives de l'oxygène (**ROS**) en raison d'un déséquilibre endogène de celles-ci et les antioxydants. Le stress oxydatif se produit des radicaux libres en excès qui ne peuvent pas être détruits progressivement.

Les **ROS** sont des radicaux libres qui possèdent un électron libre dans leur couche externe, tels que: le radical anion superoxyde  $O_2^{\cdot-}$ , le radical hydroxyle  $HO^{\cdot}$ , le radical hydroperoxyl  $HOO^{\cdot}$  ... [1]. Il y'a plusieurs facteurs qui contribuent à la production des radicaux libres comme la mauvaise alimentation, la pollution d'air, la fumée du tabac, la consommation d'alcool ... Les radicaux libres peuvent causer des dommages et plusieurs maladies telles que le cancer, les maladies cérébrales dégénérative (maladie d'Alzheimer), les maladies cardiovasculaires, le diabète ... [2]. Pour la détoxification, le corps a besoin de certains composés connus par leur activité antioxydante apportés essentiellement par l'alimentation.

Les antioxydants sont des substances synthétiques ou naturelles capables de prévenir ou de retarder l'oxydation en neutralisant les radicaux libres telles que les vitamines (vitamine E, vitamine A, et la vitamine C (acide ascorbique)),  $\beta$ -carotène, les minéraux, les dérivés phénoliques...[3]. Ces derniers sont synthétisés dans notre corps comme un système de défense qui lutte contre l'oxydation à l'intérieur de notre corps et protègent nos cellules par un processus métabolisé ou complété par d'autres sources naturelles dont l'activité dépend de leurs nombreuses propriétés physico-chimiques et leurs mécanismes d'action [3]. On distingue deux catégories : les antioxydants enzymatique tels que: superoxyde dismutase (**SOD**) " derme et l'épiderme ", la catalyse (**CAT**), glutathion peroxydase (**GPX**) et les antioxydants non enzymatiques tels que : les minéraux (sélénium (**Se**), cuivre (Cu) ...) et les vitamines ; vitamine **E** (liposoluble), vitamine **A**, et la vitamine **C** (acide ascorbique) [4].

**La vitamine C** (acide ascorbique) a une particularité **hydrosoluble** (soluble dans l'eau), elle joue un rôle très important pour la santé humaine, en luttant contre les risques causés par le stress oxydatif. Certains chercheurs suggèrent que la vitamine C protège contre le cancer de l'estomac. Son nom provient de SCORBUT, du latin médical « *scorbulus* » apparaît en 1934, c'est la conséquence d'une carence en vitamine C [5].

L'acide ascorbique est un céto-lactone à six carbones contenant quatre groupes OH (deux groupes énol OH sur les carbones du cycle lactone et deux groupes OH sur les atomes C de la chaîne latérale). Ses quatre groupes hydroxyle (OH) jouent un rôle important dans sa propriété antioxydante [6].

L'acide ascorbique est l'antioxydant le plus important dans le liquide extracellulaire ainsi il agit comme un inhibiteur primaire contre les radicaux aqueux dans le sang. Il peut aussi conserver les membranes contre la peroxydation à cause de sa fonction antioxydante synergique avec la vitamine E [7].

La vitamine C a des rôles très importants dans l'alimentation, la pharmacologie et même dans l'industrie ...La vitamine C et ses dérivés sont largement utilisés dans les produits cosmétiques pour détenir et limiter les avertisseurs du vieillissement[8,9].

En raison de son comportement remarquable, la chimie de l'acide ascorbique a été largement étudiée mais le mécanisme d'oxydation est complexe et encore mal compris. Les propriétés de l'acide ascorbique AA (vitamine C) sont cruciales pour sa fonction biologique et une compréhension plus complète de ces propriétés serait utile.

Cependant, la recherche et la conception de nouveaux dérivés plus puissants que l'acide ascorbique reste toujours un défi et nécessite de nouvelles études. Aucun travail théorique des effets des substituants **électrodonneurs** sur l'activité antioxydante de la vitamine C n'a été rapporté dans la littérature.

Notre objectif dans le présent travail est de réaliser une étude computationnelle afin d'analyser l'influence de l'*ortho*-substitution sur les aspects thermodynamique et cinétique de l'activité antioxydante et les propriétés Druglikeness et ADMET des dérivés de la vitamine C(AA). Pour cela, la position *ortho* du OH le plus actif de l'acide ascorbique est remplacée par les groupements NH<sub>2</sub> et ONa.

L'étude de l'activité antioxydante de ces dérivés de la vitamine C se fait par trois mécanismes :

- Mécanisme à une seule étape '**HAT**' (transfert d'atome d'hydrogène)
- Mécanisme à plusieurs étapes :
  - '**SPLET**' (perte séquentielle du proton suivie du transfert de l'électron)

## Introduction générale

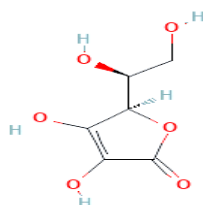
---

‘SET-PT’ (transfert séquentielle de l’électron suivi de la perte du proton)

Le travail présenté dans ce manuscrit est articulé sur trois chapitres:

- Le premier chapitre englobe des généralités sur les radicaux libres et les antioxydants.
- Le second chapitre est consacré à une brève synthèse bibliographique des études sur l’activité antioxydante de la vitamine C (**schéma 1**)
- Le troisième chapitre sera dédié aux résultats obtenus et leur discussion.

Enfin, nous clôturons ce mémoire par une conclusion générale.



**Schéma 1:** Structure de base de la vitamine C

### Références de l'introduction générale :

- [1] Bensakhria, Ayoub « Toxicologie Générale - Le Stress Oxydatif », Université de Spain 2018.
- [2] Hercberg, Serge, Pilar Galan, Paul Preziosi, Sandrine Bertrais, Louise Mennen, Denis Malvy, Anne-Marie Roussel, Alain Favier, et Serge Briançon. « The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals ». *Archives of Internal Medicine* 164, n° 21 (22 novembre 2004): 2335. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.21.2335>.
- [3] Schlienger, J. L. (2020). Scurvy: From yesterday to today. *Medecine Des Maladies Metaboliques*, 14(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2019.12.002>
- [4] Mamta, Misra, K., Dhillon, G. S., Brar, S. K., & Verma, M. (2014). Antioxidants. In *Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals* (Vol. 9781461480051, pp. 117–138). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1_6)
- [5] Schlienger, Jean-Louis. « Le scorbut : d’hier à aujourd’hui ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 14, n° 1 (février 2020): 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2019.12.002>.
- [6] Yadav, R A. « Experimental IR and Raman Spectra and Quantum Chemical Studies of Molecular Structures, Conformers and Vibrational Characteristics of l-Ascorbic Acid and Its Anion and Cation », 2011, 16.
- [7] González, Michael J., Jorge R. Miranda-Massari, Edna M. Mora, Angelik Guzmán, Neil H. Riordan, Hugh D. Riordan, Joseph J. Casciari, James A. Jackson, et Angel Román-Franco. « Orthomolecular Oncology Review: Ascorbic Acid and Cancer 25 Years Later ». *Integrative Cancer Therapies* 4, n° 1 (mars 2005): 32-44. <https://doi.org/10.1177/1534735404273861>.
- [8] Stamford, Nicholas P J. « Stability, Transdermal Penetration, and Cutaneous Effects of Ascorbic Acid and Its Derivatives ». *Journal of Cosmetic Dermatology* 11, n° 4 (décembre 2012): 310-17. <https://doi.org/10.1111/jocd.12006>.
- [9] Maia Campos, Patricia M. B. G., Gisele M. S. Gonalves, et Lorena R. Gaspar. « *In Vitro* Antioxidant Activity and *in Vivo* Efficacy of Topical Formulations Containing Vitamin C

and Its Derivatives Studied by Non-Invasive Methods ».*Skin Research and Technology*  
14, n° 3 (août 2008): 376-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2008.00288.x>.

**Chapitre I-Généralités**  
**Activité antioxydante-vitamine C**

## Généralités

- **Introduction**

Les radicaux libres sont très actives biologiquement, ce n'est pas uniquement due à leur effet ou importance dans les phénomènes aigus tels que le traumatisme, mais aussi à leur implication dans de nombreuses pathologies chroniques associées au vieillissement tels: le cancer, les maladies cardiovasculaires .... [1].

Les radicaux libres ont été décrits par Moses Gombert pour la première fois, il y'a plus d'un siècle [2]. Ces derniers connus également sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) incluant des radicaux libres, sont des molécules d'oxygène hautement réactives et sont des sous-produits des réactions biochimiques qui se produisent dans le corps. Les facteurs externes qui peuvent augmenter la production des radicaux libres sont:

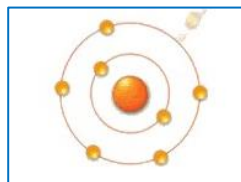
- **Le soleil**: une exposition excessive aux rayons UVA est l'un des principaux déclencheurs des radicaux libres.

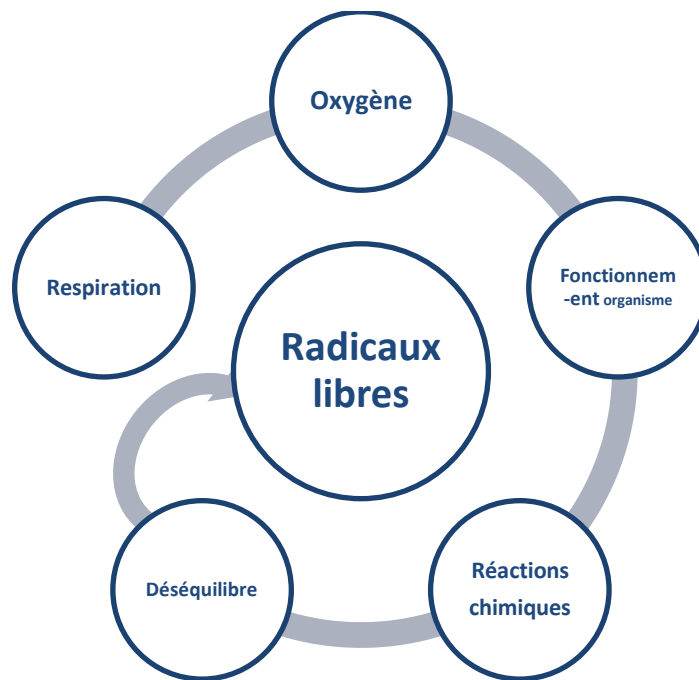
- **Le tabagisme**: la fumée contient des radicaux libres.

- **Le régime alimentaire**: le mauvais choix de notre alimentation peut causer la production des radicaux libres [3].

### I.1- Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécule ou atome) qui possèdent un électron ou plus non apparié. Un radical libre cherche dans l'organisme à s'apparier (être stable) par l'attraction des électrons à d'autres molécules pour arriver à un équilibre ce qui peut causer des dommages aux protéines, à l'ADN et aux membranes cellulaires [3].





**Schéma I.1 :** Principales sources des radicaux libres.

### **I.1.1 Nature des radicaux libres:**

L'oxygène a une importance dans notre vie et surtout son fonctionnement dans notre organisme, l'absence d'O<sub>2</sub> provoque un déséquilibre dans quelques organes internes tels que: le foie, le cerveau ... . L'oxygène est indispensable au transfert d'électrons qui va introduire à la création par les cellules aérobies d'espèces réactives de l'oxygène [4].

#### **I.1.1.1 Espèces réactives de l'oxygène (ROS) :**

Les espèces réactives de l'oxygène telles que l'anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyle sont produites au cours de fonctionnement cellulaire et également leur forte réactivité chimique conduit à l'oxydation des lipides , des protéines et l'ADN ... [5]. De nouvelles preuves suggèrent que les ROS régulent divers paramètres physiologiques allant de la réponse à la stimulation du facteur de croissance à la génération de la réponse inflammatoire, et que la signalisation dérégulée des ROS peut contribuer à une multitude de maladies humaines [6].

La théorie du « cercle vicieux » mitochondrial du vieillissement stipule que les ROS, générés à partir d'OXPHOS, induisent des mutations dans l'ADN, qui à leur tour entraînent un dysfonctionnement d'OXPHOS (Figure I.1) [7].

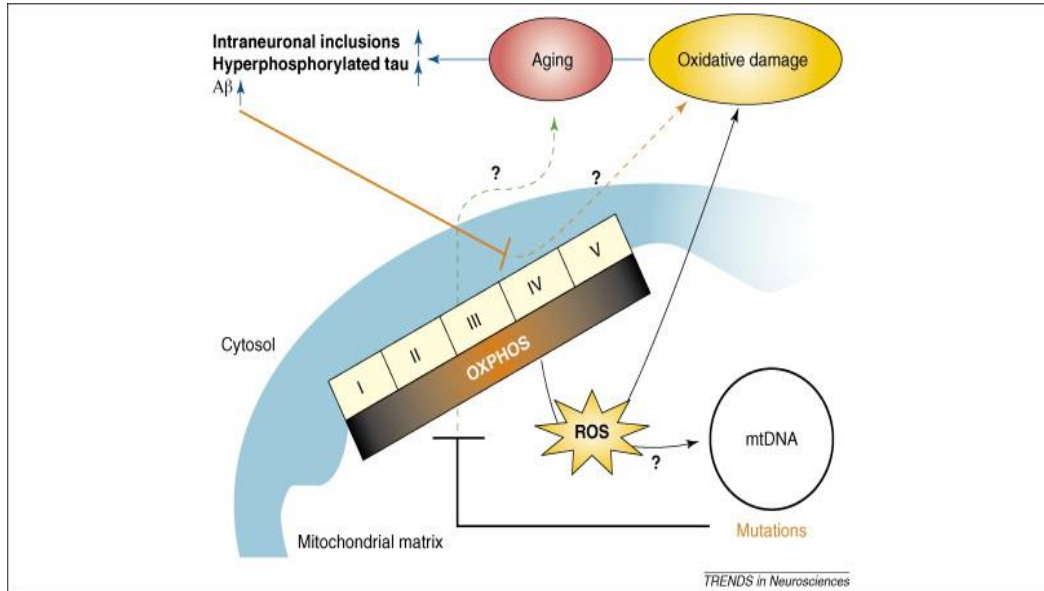


Figure I.1. Connexions OXPHOS-stress oxydatif neurodégénéresence .

➤ Sources des ROS [8]:

1- Sources exogènes: les sources exogènes sont des pro-oxydants environnementaux

Tels que :

- Soleil
- Rayonnements UV
- Pollution
- Alcool, tabac

2- Sources endogènes: Il peut s'agir de réactions enzymatiques, qui servent de source de radicaux libres. Il s'agit notamment des réactions impliquées dans la chaîne respiratoire, l'ingpohcaytose, dans la synthèse des prostaglandines et dans le cytochrome tel que :

- ✓ Les enzymes
- NADPH-Oxydase
- Les oxalates

- Les amines-oxydase
- ✓ Le peroxysome : Angoisse, inflammation ...

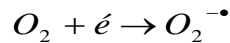
L'état mental comme le stress, l'émotion, etc, et les malaises sont également responsables de la formation de radicaux libres.

### Types des radicaux libres :

#### 1- Radicaux d'oxygène (ROS)

- Radical libre superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  :

L'anion superoxyde est un radical unique (avec un électron célibataire) chargé négativement, résulte de la réduction de l'oxygène moléculaire qui acquiert un  $e^-$  lors d'une réaction qui nécessite de l'énergie [9].



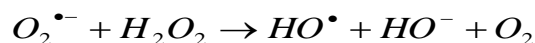
Cette réaction se déroule en présence de l'enzyme NADPH oxydase (est une enzyme qui catalyse la production de superoxyde à partir de l'oxygène et NADPH [10]).



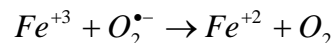
- Radical hydroxyle

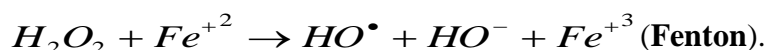
Le radical hydroxyle ( $HO^{\bullet}$ ) est un oxydant qui est produit dans une large gamme d'environnement, ce qui le rend nocif, s'il est produit en excès et à proximité des cellules.

La production du radical hydroxyle peut accélérer par nanoparticules réactives, puisque les **ROS** ce sont des puissants donneurs d'électrons à l'oxygène moléculaire pour donner du superoxyde qui peut ensuite être métabolisé en peroxyde d'hydrogène par l'enzyme superoxyde, ce dernier lorsqu'il dépasse la capacité de **SOD** disponible, des radicaux hydroxyle ( $OH$ ) se forment au cours de la réaction **d'Haber-Weiss** :



Les métaux tel que le fer peuvent également être responsable à la formation de radicaux hydroxyle via la réaction de **Fenton**:

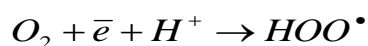




Les radicaux libres hydroxyles peuvent également être impliqués dans la production d'autres espèces d'O<sub>2</sub> actives telle que l'oxygène singulet (O<sub>2</sub>) [11].

- **Radical hydroperoxyl (HOO<sup>•</sup>)**

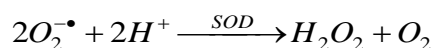
Le radical hydroperoxyl c'est l'un des radicaux libres les plus abondant dans l'atmosphère appelée aussi radical perhydroxyl c'est la forme protonée d'anion superoxyde , après la protonation (en milieu acide ) le radical hydroperoxyl non chargé ce forme (HOO<sup>•</sup>)qui présente PKa de 4.8 , ce dernier est très réactif que O<sub>2</sub><sup>•-</sup> [12].



- **Peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Le peroxyde d'hydrogène (eau oxygène) ne possède pas des électrons célibataires (libres) ce qui signifie qu'il n'est pas un radical libre.

Il peut former par la dismutation de deux ions superoxyde O<sub>2</sub><sup>•-</sup> par le **SOD** (superoxydedismutase ) [13].

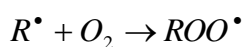


- **Oxygène singulier <sup>1</sup>O<sub>2</sub>**

L'oxygène singulier est un non radical qui est dans un état excité. L'oxygène singulet est connu pour être impliqué dans l'oxydation du cholestérol [14].

- **Radicaux pyroxyles ROO<sup>•</sup> et alkyles R<sup>•</sup> :**

Les radicaux peroxy (ROO<sup>•</sup>) sont formés par une réaction directe de l'oxygène avec des radicaux alkyle (R<sup>•</sup>):



L'irradiation de la lumière UV ou la présence d'ions de métaux de transition peut provoquer une hémolyse des peroxydes pour produire des radicaux peroxyles et alcoxyles[14].

- **Radicaux alkoxy :**

Les radicaux alkoxy (RO, où R représente un groupe alkyle) sont des espèces organiques omniprésentes, sont souvent utilisés pour initier une réaction radicalaire. Ils peuvent être générés par la décomposition des peroxyde et les processus de combustion [15].

**Il y'a d'autres espèces réactives de l'oxygène** non radicalaires (sans électrons célibataire) tels que : l'acide hypochloreux (HOCl), et l'ozone (O<sub>3</sub>), peroxyde d'azote (ONOO<sup>-</sup>) [16].

## 2. Espèces réactives de l'azote (RNS) :

**Les espèces azotées réactives :** sont des radicaux libres azotés possédant une forte capacité oxydative.

**L'oxyde nitrique (NO) :** l'oxyde nitrique est une molécule qui contient un électron non apparié. L'oxyde nitrique peut participer à une variété de réactions biochimiques, il pourrait réagir avec le O<sub>2</sub><sup>-</sup> pour former du peroxyde d'azote (ONOO<sup>-</sup>) [17].

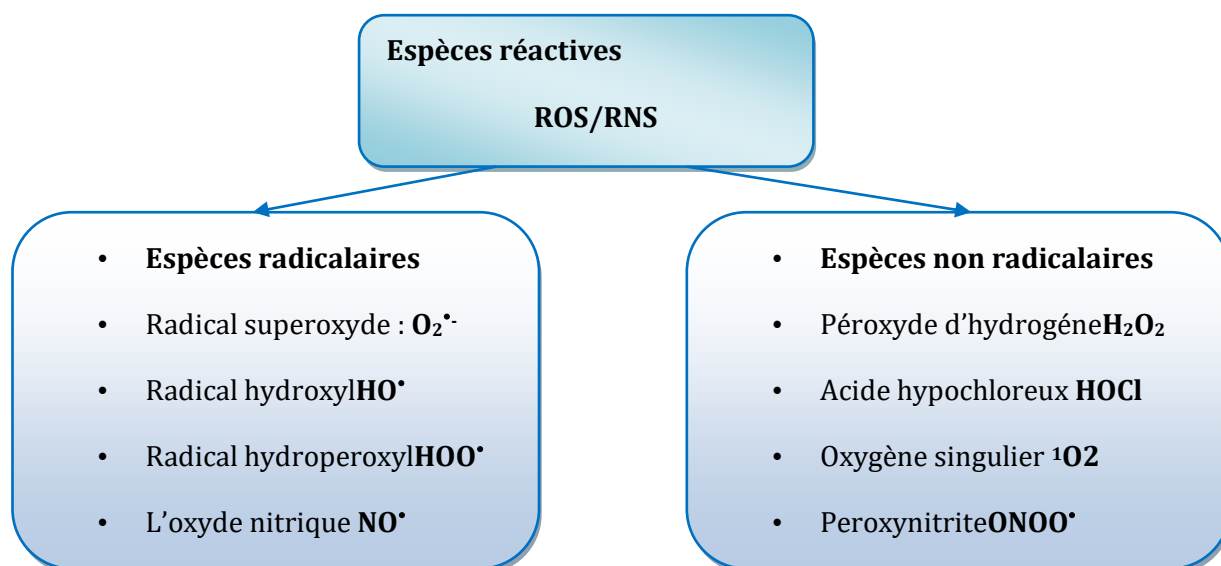


Schéma I.2 : Les principales espèces réactives ROS/RNS.

## II. Les antioxydants :

Un antioxydant est une molécule ou une espèce chimique qui réagit avec un oxydant pour empêcher l'oxydation en neutralisant des radicaux libres.

Il existe plusieurs types d'antioxydants composés d'enzyme, de vitamines, d'oligo-éléments, beta carotène ... etc .

L'antioxydant est toute substance qui présente en faible concentration comparée à celle du substrat oxydable [18, 19].

Les fruits et les légumes sont une source majeure d'antioxydant, qui réduit le risque de développer plusieurs maladies chroniques, notamment le cancer et les maladies cardiovasculaires [18].

### II.1 .Types d'antioxydants

Il existe deux catégories d'antioxydants, endogènes et exogènes.

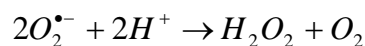
#### 1- Antioxydants endogènes

##### ❖ Enzymatiques

la détermination d'activités enzymatiques impliquées dans les défenses antioxydantes (SOD, catalase, glutathion peroxydase [GPX], glutathion réductase [GR]) dans les plasmas, les globules rouges ou d'autres cellules [20].

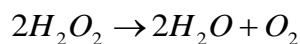
- **La Superoxydedismutase(SOD)**

la superoxydedismutase (SOD) est une enzyme qui accélère la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène [21].



- **La catalase**

la catalase est une enzyme qui agit pour dissocier le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) et de l'eau (H<sub>2</sub>O) .

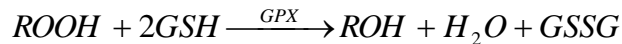
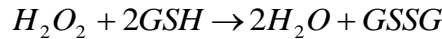


La catalase est un antioxydant enzymatique très important et abondant (après la superoxydedismutase ), pour mesurer l'activité catalase il y'a une méthode courante c'est la spectrophotométrie UV (surveille le changement d'absorbance à 240 nm à des niveaux élevés de peroxyde d'hydrogène ) [22].

- **Gutathion peroxydase (GPX)**

Le glutathion est un antioxydant puissant dans notre organisme qui est crée naturellement.

Le glutathion peroxydase a été identifié pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1957 comme une activité qui protège les globules rouges contre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [23]. D'autre part le glutathion peroxydase réduit les hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcools [24].



❖ **Non Enzymatiques**

ces antioxydants sont apportées par l'alimentation tel que : les vitamines, les caroténoïdes, les oligoéléments ...

- **Les Oligoéléments**

Les oligo-éléments ce sont des molécules inorganique, font partie de la famille des sels minéraux tel que : le zinc (Zn), le fluor (F), manganèse (Mn) ... etc. Ils participent au métabolisme des différents nutriments.

- **Glutathion :**

Actuellement, le glutathion est l'un des antioxydants les plus étudiés. Cela est probablement du au fait qu'il est synthétisé de manière endogène dans tout le corps, son rôle est très important de lutter contre l'augmentation de la peroxydation lipidique qui se produit lors d'un stress oxydatif [25].

## 2- Les antioxydants exogènes:

Les humains obtiennent ces antioxydants exogènes entièrement à partir de aliments tel que : caroténoïdes, vitamine E, vitamine C, les flavonoïdes, les tanins ... .

### ❖ Les Caroténoïdes

Les Caroténoïdes sont une famille de molécules lipidiques [26], se trouvent généralement dans les végétaux ou les légumes verts, ou les fruits, tel que la pastèque rouge, sa couleur est due à la matière de lycopène qui est un caroténoïde de la même famille de  $\beta$ -carotène.

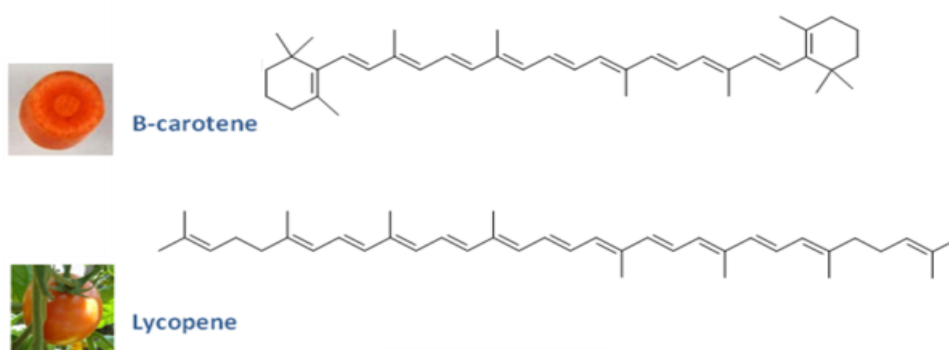


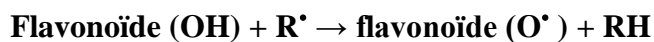
Figure I.2: structure du  $\beta$ -carotène et du lycopène.

### ❖ Les polyphénols

Les composés phénoliques sont des substances organiques caractérisés par la présence d'au moins un motif phénolique dans leurs structures chimiques. Il existe de nombreuses structures, ils sont divisés en plusieurs classes, les flavonoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, les lignanes...

#### ▪ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont une catégorie importante de polyphénols qui se trouvent généralement dans les végétaux (figureI.3) [27]. Ils ont une capacité d'attraper les radicaux hydroxyles ( $\text{OH}\cdot$ ), anions superoxydes ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) et les radicaux peroxylipidiques, selon la réaction suivante [28]:



Les flavonoïdes sont des composés présents dans les plantes surtout et se trouvent dans quelques aliments tels que : le thé, les épinards, brocolis, les pommes, les poires ... etc. Les flavonoïdes ayant des bienfaits puis qu'ils ont connu également par leurs propriétés anti-inflammatoires pour lutter contre certaines maladies (cancer, maladies cardiaques, Alzheimer...).

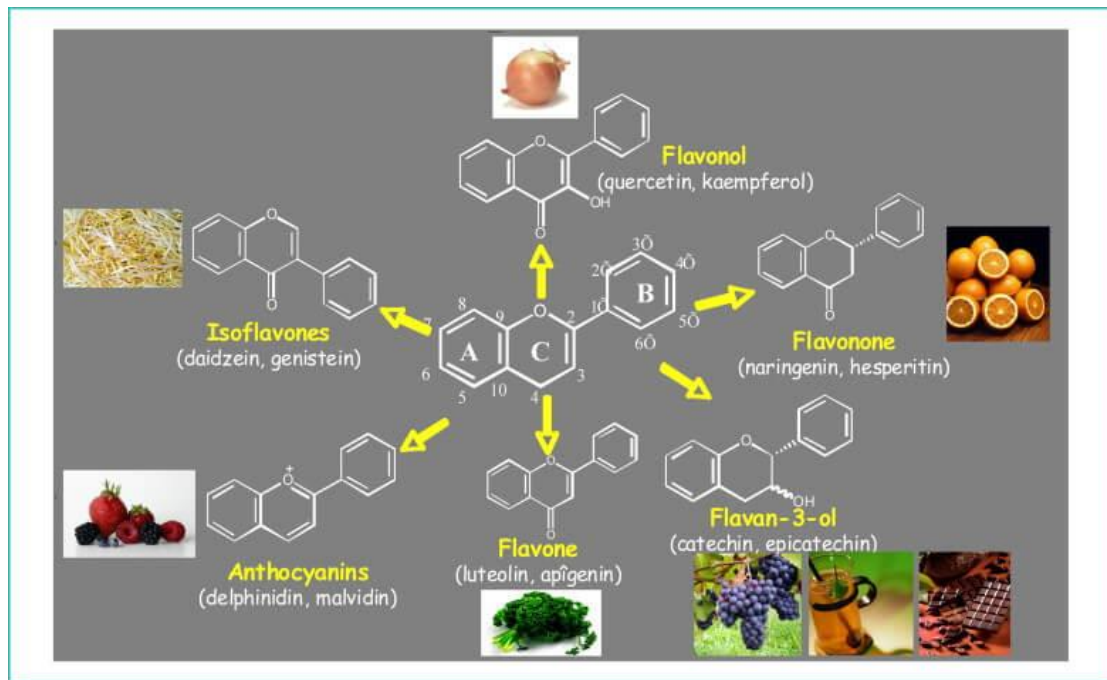
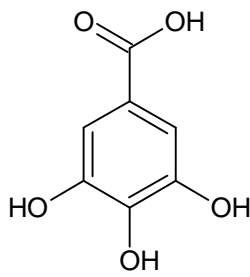


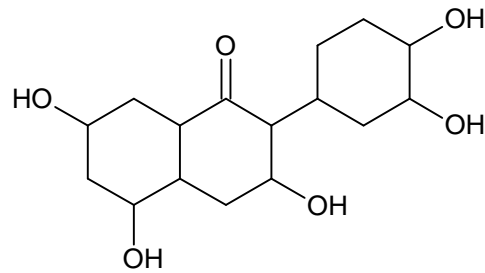
Figure I.3. Structure des flavonoïdes (aglycones) et position des principaux substituants.

▪ **Les tanins :**

Les tanins sont des composés polyphénoliques fortement hydroxylés. Des complexes insolubles sont formés à l'aide des tanins, lorsqu'ils sont liés aux glucides, aux protéines et aux enzymes digestives, réduisant ainsi la digestibilité des aliments, il y'a deux catégories : les tanins hydrolysables et condensés [29].



hydrolysable  
tanins

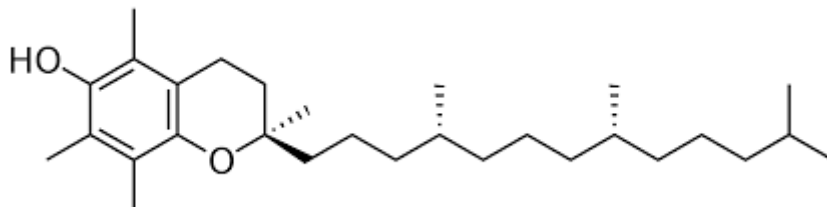


condensed tanins

### ❖ Les vitamines

#### ▪ Vitamine E (ou $\alpha$ -tocophérol)

La vitamine E est le principal composant liposoluble du système de défense antioxydant. Il est très efficace contre toutes les maladies (par exemple le cancer). La vitamine E se trouve dans divers aliments et huiles. En 2007, l'étude sur la santé des femmes rapporte (WHS) a montré que le supplémentation en vitamine E réduire le risque de décès par caillots sanguins [30].

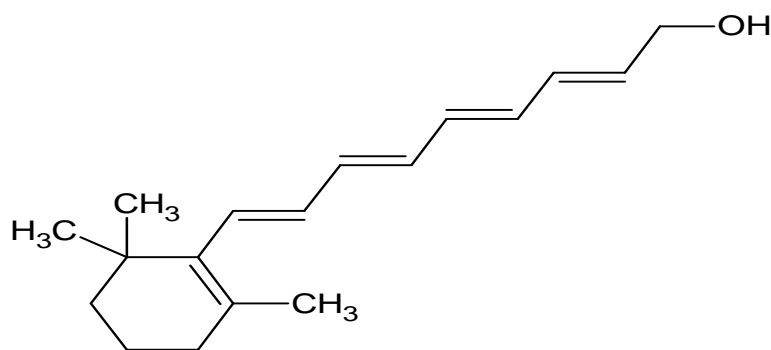


FigureI.4. structure de la vitamine E (Pubchem)

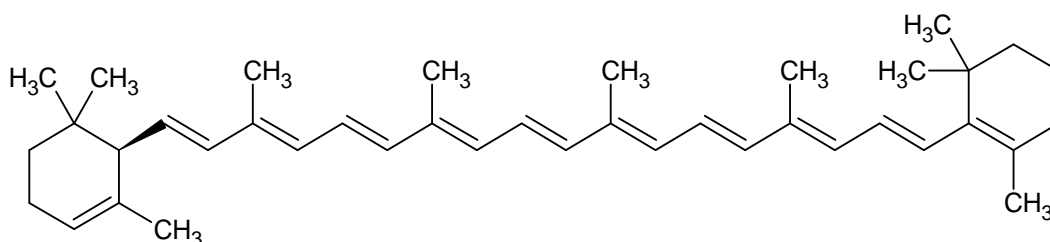
#### ▪ Vitamine A

Vitamine A est liposoluble, qui l'on trouve principalement dans le foie .La vitamine A existé en deux groupes: [31]

- les rétinoïdes (rétinol)



- les provitamines A ( $\alpha$ - et  $\beta$ - carotènes)



#### ▪ Vitamine C :

La vitamine C, acide L-ascorbique, est un composé organique hydrosoluble, très répandue dans le monde vivant. Elle fût découverte pour la première fois au 18<sup>e</sup> siècle lors d'un voyage maritime. Les matelots étaient atteints d'une très grave maladie : le scorbut, caractérisée par l'apparition de douleur osseuse, d'hémorragie gingivale et une forte anémie. En 1928, « l'acide ascorbique » fût isolé du jus de citron, par le biochimiste hongrois, Albert SzentGyörgyi qui reçut un prix Nobel pour sa découverte. De formule chimique générale C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, la vitamine C appartient aux groupes des sucres à 6 atomes et est un dérivé du D-Glucose. Elle est composée d'une fonction cétone, d'un cycle lactone, d'une fonction ènediol et de deux fonctions alcools : l'une primaire et l'autre secondaire.

- L'AA possède deux formes optiques: lévogyre et dextrogyre, mais seule la forme lévogyre, forme naturelle (acide L-ascorbique) est biologiquement active , à cause de son effet vitaminique actif(100%) .
- La vitamine C peut être extrait de la nature ou créé par voie de synthèse à partir du D-Glucose.

- La vitamine C est nécessaire dans l'alimentation humaine et certains espèces animales, il est utilisé également pour lutter contre le vieillissement (produits cosmétique), l'acide ascorbique est un réducteur et sa vitesse d'oxydation dépend du pH et la température (T) .

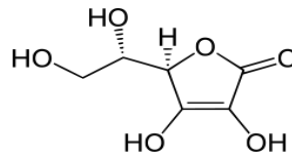


Figure I.5. structure d'acide ascorbique (vitamine C)

- La vitamine C est également un nutriment essentiel pour plusieurs organismes multicellulaires, notamment pour l'homme, les sources et les applications multifonctionnelles de la vitamine C dans le métabolisme de notre organisme sont mentionnées dans la figure ci-dessous (Figure I.6) [32, 33].

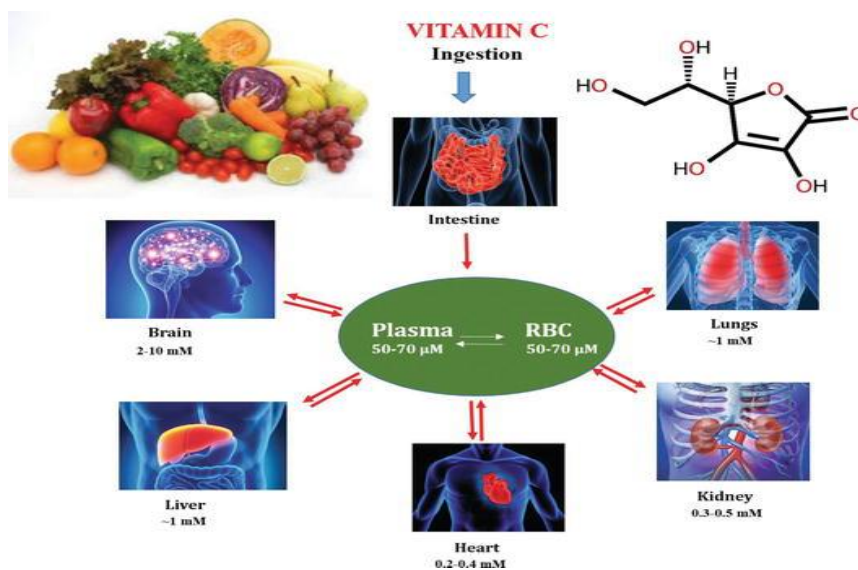


Figure I.6. Les sources et les applications multifonctionnelles de la vitamine C dans le métabolisme de notre organisme.

La vitamine C est un nutriment essentiel dans les fruits, cette figure montre ses sources.

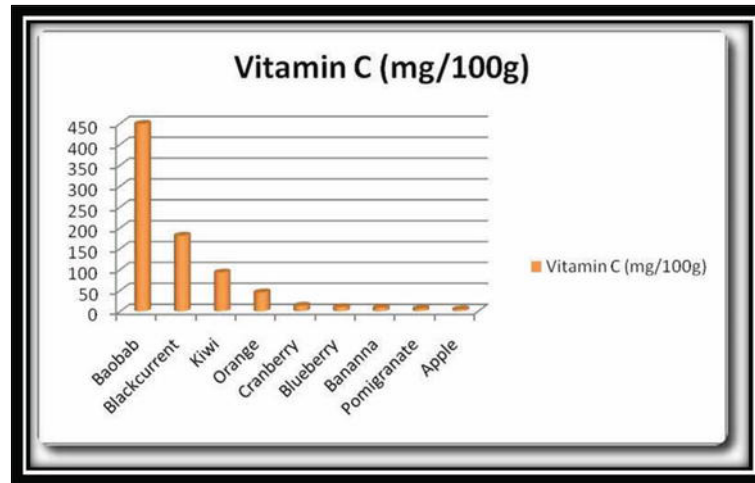


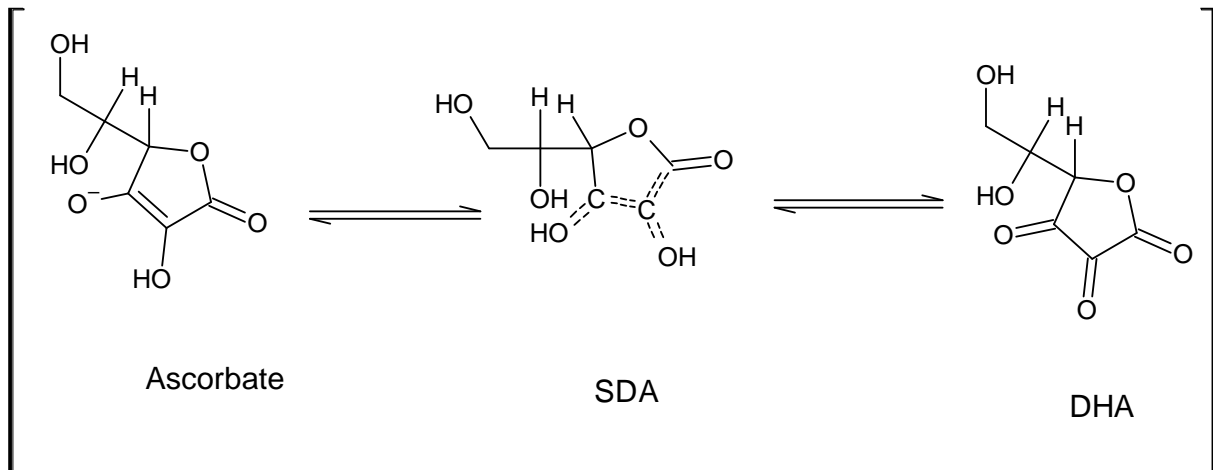
Figure I.7. Quantité de vitamine C dans différentes sources[33]

- Le manque de la vitamine C provoque le scorbut qui est une forme grave de carence en vitamine C, qui se traduit par des symptômes de plus en plus graves : un déchaussement des dents; une purulence des gencives; des hémorragies pouvant conduire au décès du patient. Les concentrations les plus élevées d'acide ascorbique ont été observées chez l'homme dans les glandes, l'hypophyse, le cerveau, le foie et les muscles cardiaques [34].

- L'oxydation d'acide ascorbique se fait par perdre de deux électrons et deux protons, mais il ne perd généralement qu'un électron à la fois [35]. L'acide ascorbique a des propriétés chimiques de différents composants de son système [36]:

- Acide ascorbique
- Ascorbate
- Radical libre ascorbate
- Acide déhydroascorbique

Il y'a trois états rédox de la vitamine C [37]:



**Figure I.8.** Les trois états redox de la vitamine C (ascorbate, forme entièrement réduite ; SDA, forme mono-oxydée ; DHA, forme entièrement oxydée).

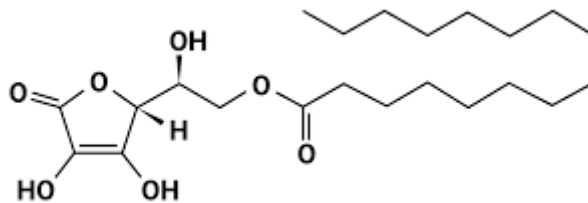
## II.2. L'acide ascorbique et ses dérivés

Les dérivés d'AA (acide ascorbique) ont été développés par estérification de l'AA pour obtenir des composés plus stables [38].

### 2.1. Dérivés stables de la Vitamine C

- **Palmitate d'ascorbyle :**

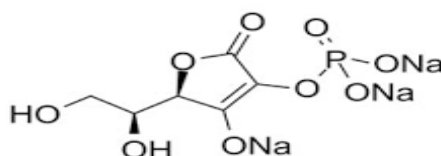
Est un ester d'acide ascorbique et un composé a un caractère lipophile, le palmitate d'ascorbyle est connu hautement bio disponible, possède toutes les propriétés de la vitamine C, sa forte antioxydation protège les lipides de la peroxydation [39].



**Figure I.9.** Structure chimique de palmitate d'ascorbyle

▪ **Le phosphate d'ascorbyle:**

Le phosphate d'ascorbyle de sodium est un composé hydrophile et dérivé de l'acide ascorbique, sa composition chimique aide amélioré sa stabilité. Il est utilisé dans les préparations cosmétiques et pharmaceutiques car il a beaucoup d'effets positives sur la peau, le plus important c'est l'action antioxydante [40]. Il se trouve sous différentes formes de sels tels que le phosphate d'ascorbyle de magnésium et le phosphate d'ascorbyle de sodium.



**Figure I.10.** Structure chimique de Le phosphate d'ascorbyle

**Activité antioxydante de la vitamine C**

La vitamine C joue un rôle important contre le stress oxydatif provoqué par les Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS). Dans ce cas, l'ascorbate participe aux mécanismes de défense antioxydants qui vont réduire le niveau intracellulaire des ROS.

**III. Tests in-vitro de l'activité antioxydante :**

L'évaluation de l'activité antioxydante se fait par plusieurs tests qui ne sont pas couteux et sont rapides, tels que : les tests DPPH, TEAC, ORAC.

**1- Test DPPH :**

Le test DPPH est une analyse colorimétrique (diphénylpicrylhydrazyl) est pour réduire ou éliminer les radical libre DPPH<sup>•</sup>, et produire des radicaux libres stable, la stabilité à cause de sa délocalisation dans la molécule, cette évaluation ce fait expérimentalement.

La diminution de l'absorbance des radicaux à un niveau caractéristique de longueur d'onde a été surveillée pendant la réaction. Sa forme radicalaire DPPH<sup>•</sup> absorbe à 515nm,

mais après réduction par un antioxydant (AH) ou une espèce radicalaire, l'absorption disparaît[41].

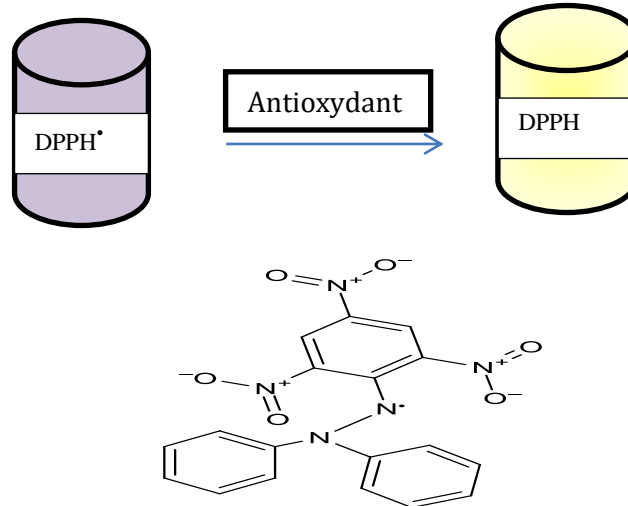
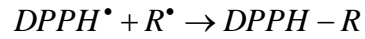
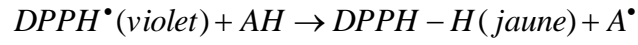


Figure I.11 : structure de DPPH

## 2- Test TEAC

Le test TEAC (appelé test ABTS dans la littérature) utilise le radical cationique 2,2-azinobis (acide-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS<sup>•+</sup>) pour évaluer le pouvoir antioxydant des extraits. Le cation radical généré par la réaction de l'ABTS avec le persulfate de potassium est vert à 734 nm [42].

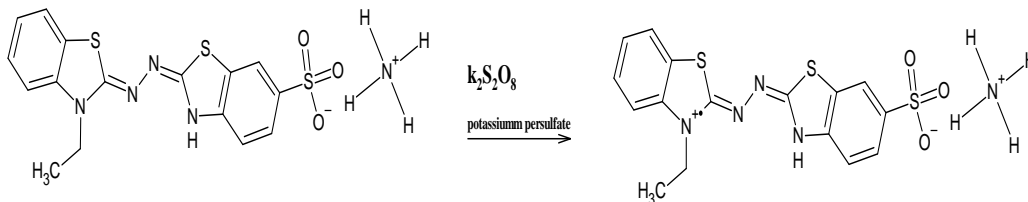
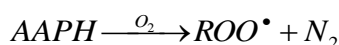


Figure I.12. Formation de radical ABTS stable à partir d'ABTS avec du persulfate de potassium

### 3- Test ORAC:

Le test ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) est la méthode la plus populaire pour l'évaluation et de mesurer le pouvoir antioxydant de nos aliments, cette méthode est basée sur la réaction de transfert d'atome d'hydrogène entre un antioxydant et un radical libre.

Cette méthode mesure la capacité antioxydante d'un échantillon pour limiter l'oxydation fluorescéine, une sonde fluorescente sensible à l'oxydation, par la production de radicaux peroxyliques par un composé oxydant thermolabile, AAPH. L'oxydation de la fluorescéine est accompagnée par une diminution de la fluorescence mesurée au cours du temps (excitation : 485 nm, émission : 520nm) [43].



### III. Evaluation théorique de l'activité antioxydante

L'apport de la chimie théorique à la physico-chimie antioxydante est double. La chimie quantique, qui se concentre sur les électrons, apporte le concept de réactivité. Le piégeage des radicaux libres est probablement la propriété antioxydante la plus étudiée. Les outils quantiques en particulier peuvent calculer la capacité à produire des atomes d'hydrogène ou l'électron calculé par BDE (enthalpie de dissociation de liaison) ou potentiel d'ionisation [44].

Les études cinétiques permettent notamment de discréditer le mécanisme en Transfert atomique et transfert d'électrons. La chimie théorique permet également de savoir quel groupe de molécules est responsable de la capture de l'activité [44].

La chimie quantique est présentée ici comme un outil puissant pour rationaliser l'activité antioxydante structurale dans les aspects thermodynamique et cinétique [45].

De plus, une étude récente a montré que la participation des flavonols comme agents régénérants de la vitamine E dans les membranes, tout comme la vitamine C [46].

Il existe de nombreuses stratégies de calcul qui peuvent être utilisées pour étudier l'activité antioxydante des composés chimiques. Elles sont regroupées en trois grandes catégories [47]:

- ✓ Méthodes basées sur la thermochimie
- ✓ Méthodes basées sur la cinétique
- ✓ Méthodes basées sur la thermochimie et la cinétique

### **VII.1. Méthodes basées sur la thermochimie**

Ces méthodes permettent de calculer les descripteurs thermochimiques correspondants aux différents mécanismes d'abstraction de l'atome d'hydrogène (HAT, SPLET, SET-PT) et formation d'adduits radicalaires (RAF).

### Références Bibliographiques

- [1] Eric et al., « Mesure de la résistance aux radicaux libres : une nouvelle voie pour la production et la sélection avicole ? », 2005, 5.
- [2] Lushchak, Volodymyr I. « Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Its Classification ». *Chemico-Biological Interactions* 224 (décembre 2014): 164-75. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>.
- [3] Fontaine, Éric. « Radicaux libres et vieillissement ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 42, n° 2 (avril 2007): 110-15. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)88710-4](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)88710-4).
- [4] Oueslati, Khaled. « Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande », 2017, 240.
- [5] Serdar, Zehra, Kemal Aslan, Melahat Dirican, Emre Sarandöl, Dilek Yeşilbursa, et Akýn Serdar. « Lipid and Protein Oxidation and Antioxidant Status in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery Disease ». *Clinical Biochemistry* 39, n° 8 (août 2006): 794-803. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.02.004>.
- [6] Finkel, Toren. « Signal Transduction by Reactive Oxygen Species ». *Journal of Cell Biology* 194, n° 1 (11 juillet 2011): 7-15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>.
- [7] Fukui, Hirokazu, et Carlos T. Moraes. « The Mitochondrial Impairment, Oxidative Stress and Neurodegeneration Connection: Reality or Just an Attractive Hypothesis? » *Trends in Neurosciences* 31, n° 5 (mai 2008): 251-56. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.008>.
- [8] Kumar, Shiv. « Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System », 2011, 7.
- [9] Ali Pambuk, Chateen I. « Free Radicals: The Types Generated in Biological System ». *MOJ Cell Science & Report* 5, n° 3 (8 novembre 2018). <https://doi.org/10.15406/mojcsr.2018.05.00118>.
- [10] Babior, Bernard M. « NADPH Oxidase ». *Current Opinion in Immunology* 16, n° 1 (février 2004): 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2003.12.001>.
- [11] Kaur, Harkirat, Girivyankatesh Hippargi, Girish R. Pophali, et Amit Kumar Bansiwai. « Treatment Methods for Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products from Domestic Wastewater ». In *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology*, 129-50. Elsevier, 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816189-0.00006-8>.
- [12] « Alternatives to increase the antioxidant capacity of bread with phenolics - ScienceDirect ». Consulté le 5 avril 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128210482000118>.
- [13] Jadot, Guy. *Antioxydants et vieillissement*. John LibbeyEurotext, 1994.
- [14] Maurya, Pawan Kumar. « Animal Biotechnology as a Tool to Understand and Fight Aging ». In *Animal Biotechnology*, 177-91. Elsevier, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00010-9>.
- [15] Gao, Aifang, Zhen Jiao, et Aiguo Li. « The Alkoxy Radicals and Their Anions: Structures and Electron Affinities ». *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 848, n° 1-3 (janvier 2008): 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.09.008>.
- [16] Bartosz, Grzegorz. « Generation of Reactive Oxygen Species in Biological Systems ». *Comments on Toxicology* 9, n° 1 (janvier 2003): 5-21. <https://doi.org/10.1080/08865140302420>.
- [17] Alkadi, Hourieh. « A Review on Free Radicals and Antioxidants ». *Infectious Disorders - Drug Targets* 20, n° 1 (14 février 2020): 16-26. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180628124323>.

- [18]Stanner, S., et E. Weichselbaum. « Antioxidants ». In *Encyclopedia of Human Nutrition*, 88-99. Elsevier, 2013. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00013-1>.
- [19]Harama, Professeur Moussa, et Elimane Mariko. « ETUDE DE LA PHYTOCHIMIE ET DES ACTIVITES BIOLOGIQUES DE *Syzygium guineense* WILLD. (MYRTACEAE) », 2005, 100.
- [20]Leverve, Xavier. « Stress oxydant et antioxydants ? » *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 44, n° 5 (octobre 2009): 219-24. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2009.09.001>.
- [21]Younus, H. « Therapeutic Potentials of Superoxide Dismutase ». *International Journal of Health Sciences* 12, n° 3 (2018): 6.
- [22]Hadwan, Mahmoud Hussein. « Simple Spectrophotometric Assay for Measuring Catalase Activity in Biological Tissues ». *BMC Biochemistry* 19, n° 1 (décembre 2018): 7. <https://doi.org/10.1186/s12858-018-0097-5>.
- [23]Burk, R F, et K E Hill. « Glutathione Peroxidases », 2010, 14.
- [24]Marfak, Abdelghafour. « RADIOLYSE GAMMA DES FLAVONOIDES. ETUDE DE LEUR REACTIVITE AVEC LES RADICAUX ISSUS DES ALCOOLS : FORMATION DE DEPSIDES. », 2003.
- [25]Kerksick, Chad, et Darryn Willoughby. « The Antioxidant Role of Glutathione and N-Acetyl-Cysteine Supplements and Exercise-Induced Oxidative Stress ». *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2, n° 2 (décembre 2005): 38. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-2-2-38>.
- [26]Degrou, Antoine Edouard. « Etude de l'impact des procédés de transformation sur la diffusion des caroténoïdes: cas du lycopène de la tomate », 2014.
- [27]Stoclet, J.-C., et V. Schini-Kerth. « Flavonoïdes alimentaires et santé humaine ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 69, n° 2 (mars 2011): 78-90. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2010.11.004>.
- [28]Ghedira, K. « Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique ». *Phytotherapie* 3, n° 4 (août 2005): 162-69. <https://doi.org/10.1007/s10298-005-0096-8>.
- [29]Nsemi, François Muanda. « IDENTIFICATION DE POLYPHENOLS, EVALUATION DE LEUR ACTIVITE ANTIOXYDANTE ET ETUDE DE LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES », 2010, 296.
- [30]Saliha Rizvi, \*Syed T. Raza, Faizal Ahmed, Absar Ahmad, Shania Abbas, Farzana Mahdi. « The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases », 2014, 9.
- [31]Bennasir, Hassen, Shanmugam Sridhar, M Tech, et Tarek T Abdel-Razek. « VITAMIN A ... FROM PHYSIOLOGY TO DISEASE PREVENTION » 2014,6.
- [32]Frei, B, L England, et B N Ames. « Ascorbate Is an Outstanding Antioxidant in Human Blood Plasma. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86, n° 16 (août 1989): 6377-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.16.6377>
- [33]Devaki, Sudha J., et Reshma Lali Raveendran. « Vitamin C: Sources, Functions, Sensing and Analysis ». In *Vitamin C*, édité par Amal H. Hamza. InTech, 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70162>.
- [34]Tu, Yi-Jung, David Njus, et H. Bernhard Schlegel. « A Theoretical Study of Ascorbic Acid Oxidation and  $\text{HO} \cdot / \text{O}_2 \cdot^-$  Radical Scavenging ». *Organic & Biomolecular Chemistry* 15, n° 20 (2017): 4417-31. <https://doi.org/10.1039/C7OB00791D>.
- [35]Cabelll, Dlanc E, et Benon H J Blelskl. « Cabelll, Dlanc E, et Benon H J Blelskl. « Kinetics and Mechanism for the Oxidation of Ascorbic Acid/Ascorbate by  $\text{HO}_2/\text{O}_2^-$  Radicals. A Pulse Radiolysis and Stopped-Flow Photolysis Study », 11 octobre 1982.

- [36] Linster, Carole L., et Emile Van Schaftingen. « Vitamin C: Biosynthesis, Recycling and Degradation in Mammals ». *FEBS Journal* 274, n° 1 (janvier 2007): 1-22. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x>.
- [37] Linster, Carole L., et Emile Van Schaftingen. « Vitamin C: Biosynthesis, Recycling and Degradation in Mammals ». *FEBS Journal* 274, n° 1 (janvier 2007): 1-22. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x>.
- [38] Shegokar, Ranjita. « What Nanocrystals Can Offer to Cosmetic and Dermal Formulations ». In *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*, 69-91. Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42868-2.00004-8>.
- [39] Stamford, Nicholas P J. « Stability, Transdermal Penetration, and Cutaneous Effects of Ascorbic Acid and Its Derivatives ». *Journal of Cosmetic Dermatology* 11, n° 4 (décembre 2012): 310-17. <https://doi.org/10.1111/jocd.12006>.
- [40] Špiclin, Polona, Miha Homar, Andreja Zupančič-Valant, et Mirjana Gašperlin. « Sodium Ascorbyl Phosphate in Topical Microemulsions ». *International Journal of Pharmaceutics* 256, n° 1-2 (avril 2003): 65-73. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00063-2).
- [41] Brand-Williams, W., M.E. Cuvelier, et C. Berset. « Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Activity ». *LWT - Food Science and Technology* 28, n° 1 (1995): 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5).
- [42] Skendi, Adriana. « Alternatives to Increase the Antioxidant Capacity of Bread with Phenolics ». In *Trends in Wheat and Bread Making*, 311-41. Elsevier, 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821048-2.00011-8>.
- [43] yousfi youcef. « ETUDE QSAR DE L'ACTIVITE ANTI-OXYDANTE D'UNE SERIE DE COMPOSES PHENOLIQUES », 19 juin 2017.
- [44] Thomas, Desmier. « Les antioxydants de nos jours : définition et applications », 2016, 88.
- [45] Di Meo, Florent, Vincent Lemaury, Jérôme Cornil, Roberto Lazzaroni, Jean-Luc Duroux, Yoann Olivier, et Patrick Trouillas. « Free Radical Scavenging by Natural Polyphenols: Atom versus Electron Transfer ». *The Journal of Physical Chemistry A* 117, n° 10 (14 mars 2013): 2082-92. <https://doi.org/10.1021/jp3116319>.
- [46] Fabre, Gabin, Imene Bayach, Karel Berka, Markéta Paloncýová, Marcelina Starok, Claire Rossi, Jean-Luc Duroux, Michal Otyepka, et Patrick Trouillas. « Synergism of Antioxidant Action of Vitamins E, C and Quercetin Is Related to Formation of Molecular Associations in Biomembranes ». *Chemical Communications* 51, n° 36 (2015): 7713-16. <https://doi.org/10.1039/C5CC00636H>.
- [47] Thèse Hadjer Mansouri, Université de Tlemcen 2022

*Chapitre II*  
*Synthèse bibliographique*

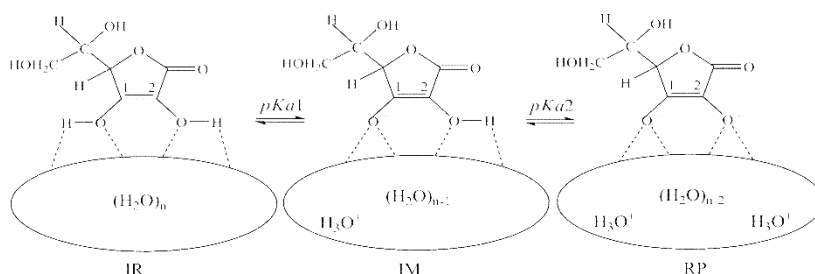
Dans ce chapitre nous avons fait une synthèse bibliographique de certains travaux sur la vitamine C et son activité antioxydante.

### A theoretical study on ascorbic acid dissociation in water clusters

**Eugeniy Demianenko & Mykola Ilchenko & Anatoliy Grebenyuk & Victor Lobanov & Oksana Tsendra**

En 2013, dans un article intitulé **A theoretical study on ascorbic acid dissociation in water clusters**, Demianenko et al. [1] ont étudié la dissociation d'acide ascorbique par un modèle de cluster en utilisant huit molécules d'eau. La voie de réaction de la déprotonation d'Asc a été réalisée par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant les trois fonctionnelles B3LYP, M06, WB97xd. Le milieu aqueux a été traité à l'aide des modèles de solvation PCM et CPCM.

L'interaction de l'acide ascorbique, et les trois complexes (groupes d'eau) (IR-réactifs initiaux, IM-intermédiaires, RP-produits de réaction) a été modélisée selon la



**Figure.1** l'interaction de l'acide ascorbique avec des groupes d'eau en milieu aqueux.

La vitamine C étant un acide dibasique, elle se dissocie avec la formation d'anion ascorbate et de protons hydratés en solution aqueuse.

En ce qui concerne les états de transitions, les trois fonctionnelle donnent des résultats assez similaire ne différent que de 2 à 3 kJ/mol.

## Chapitre II: Synthèse bibliographique

la comparaison des résultats du calcul avec les valeurs expérimentales rapportées pour le pka 1 (exp) et pka 2(exp) constantes (**Tableau 1**).

**Tableau.1** Les paramètres thermodynamiques de la dissociation de la molécule d'acide ascorbique. (Énergie totale  $\Delta E$  et énergie libre de Gibbs  $\Delta G$  (Les valeurs corrigées BSSE sont entre parenthèses) en kJ/mol. Constantes du premier (pka1) et deuxième (pka2) étapes de dissociation)

SolvationModel	Functional	$\Delta E1$	$\Delta E2$	$\Delta G1$	$\Delta G2$	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$
CPCM	M06	20.7(20.8)	81.1(81.4)	29.2(29.3)	72.4(72.8)	5.1(5.1)	12.7(12.8)
	wB97XD	20.2(21.0)	77.1(78.5)	28.6(29.4)	76.5(78.0)	5.0(5.1)	13.4(13.7)
	B3LYP	21.0(22.9)	79.4(83.1)	30.2(32.2)	83.3(87.0)	5.3(5.6)	14.6(15.3)
PCM	M06	20.8(20.9)	81.0(82.2)	29.8(29.9)	72.5(73.6)	5.2(5.2)	12.7(12.9)
	wB97XD	20.2(21.0)	76.9(78.4)	26.9(27.6)	75.9(77.4)	4.7(4.8)	13.3(13.6)
	B3LYP	21.0(23.0)	79.1(82.9)	28.8(30.8)	83.3(87.0)	5.0(5.4)	14.6(15.2)
$pK_{aexp}$					4.2	11.6	

Les résultats du **tableau 1** montrent que: les méthodes M062x et wB97XD donnent les résultats les plus proches par rapport l'expérience (WB97XD pour pka 1 et M06 pour pka 2), tandis que B3LYP montre une mauvaise performance.les résultats de ce travail montrent que les méthodes utilisées avec un modèle de cluster proposé ont permis d'étudier la dissociation complète de l'acide ascorbique et d'obtenir des résultats proches des données expérimentales avec une erreur de 12% .

### Geometry and electronic properties of Vitamin C

Jamelah S. Al-Otaibia , Yehya M. Al Hazmib , Kamal M. Masmalib , Tarek M. EL Gogaryc

Dans cet article (2018) [2], ils ont réalisé une étude théorique des géométries, des propriétés électroniques et de la réactivité chimique de la vitamine C (acide ascorbique). L'acide ascorbique a été optimisé à l'aide de la méthode DFT et la fonctionnelle B3LYP/6-31+G (d , p) (Figure II.4) .

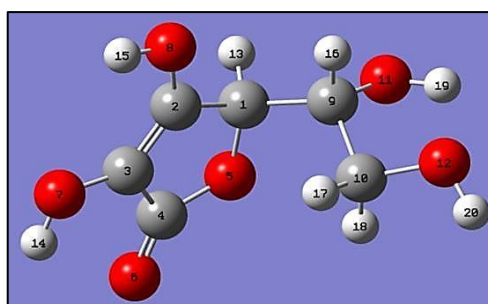


Figure.1 la structure de la vitamine C

Les charges naturelles ont été calculées avec le même niveau de calcul (figure II.5).

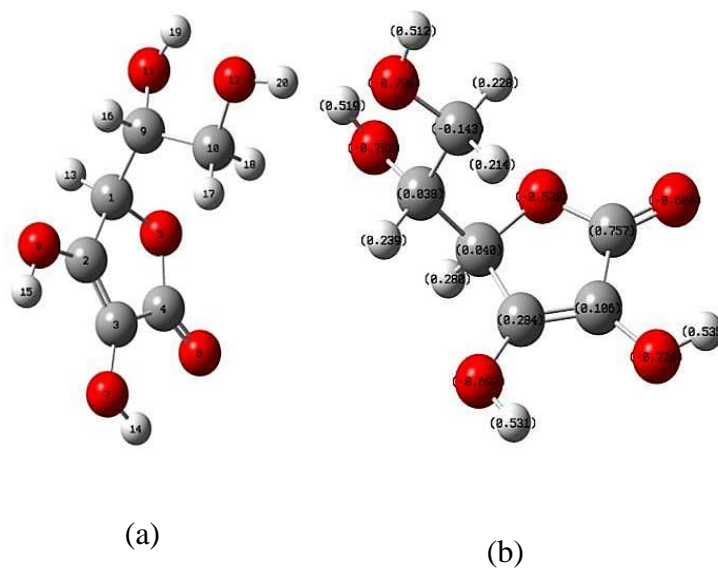
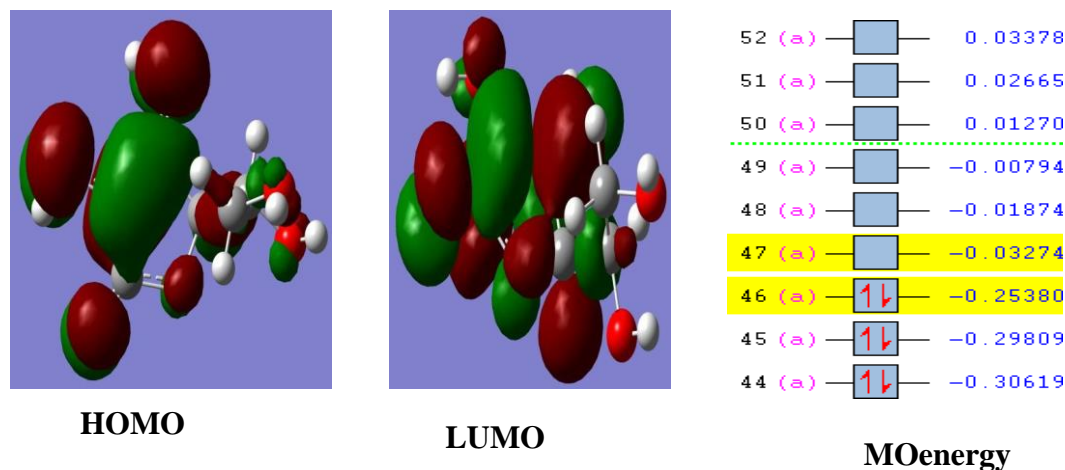


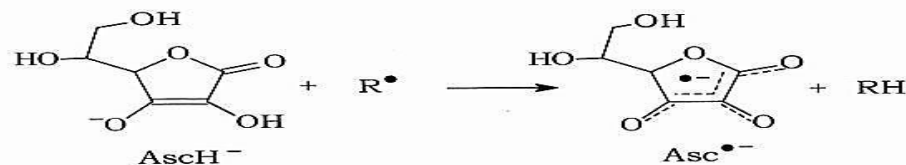
Figure.2 Géométrie optimisée de l'AA montrant la numérotation atomique (a) les charges naturelle (b).

Les orbitales moléculaires sont présentées dans la **Figure.3**, l'énergie des orbitales moléculaire occupées les plus élevées (HOMO), les électrons sont délocalisés sur les groupes C=C et l'hydroxyle tandis que l'énergie d'orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) la plus basse.



**Figure.3** Orbitales moléculaires HOMO et LUMO et les énergies des OM (vides et remplies)

La vitamine C est un bon antioxydant qui lutte contre les Radicaux Libres qui cause des dommages dans notre corps selon :



En calculant la densité de spin électronique pour confirmer l'anion radical non apparié de l'ascrobate. Les résultats de cet article montrent que :

- Les indices de Fukui ont été calculés pour savoir la réactivité d'AA pour l'attaque radicalaire selon l'ordre suivant : O6 > C2 > O7 > O8.  
L'attaque nucléophile selon l'ordre suivant : O6 > C2 > C4 > O5.  
L'attaque électrophile selon l'ordre suivant : O7 > O8 > C3 > C2 > O6.
- Les charges naturelles négatives comprise entre : -0.538 - 0.798 s'assimiler aux atomes d'oxygènes, les charges positives sont installées sur les atomes de carbone et d'hydrogène et les liaisons d'hydrogène intermoléculaires entre : O7-H15 et O6-H1, O2-H19 sont faibles.

### Spectroscopic properties of vitamin C: A theoretical work

Lana OMER AHMED, Rebaz ANWAR OMER

Dans ce document de recherche [3] ils ont étudié les propriétés spectroscopiques de la vitamine C. L'acide ascorbique (Figure 1) a été optimisé en utilisant la DFT (B3LYP) et HF avec l'ensemble de base 6-311+G (d,p) (Figure 2), on remarque la même orientation moléculaire pour les deux méthodes .

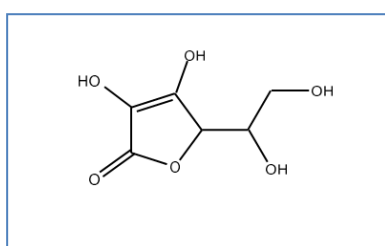


Figure 1 Structure de l'acide ascorbique

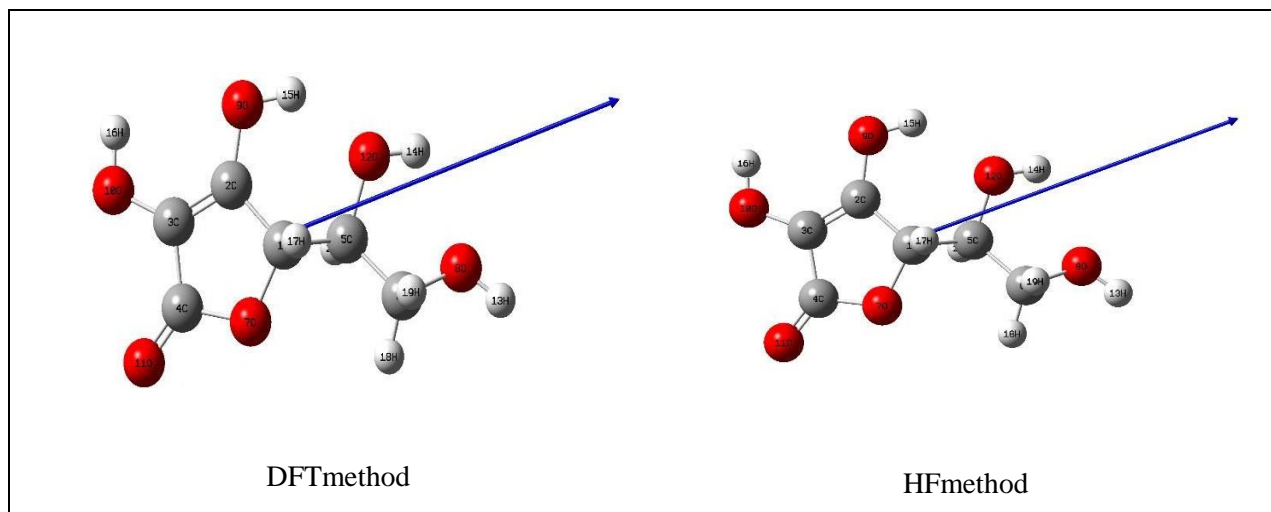
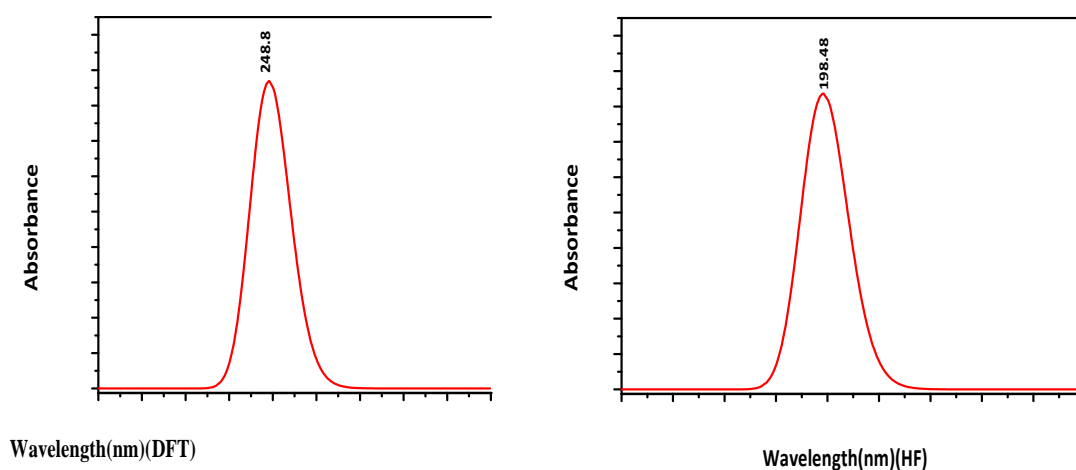


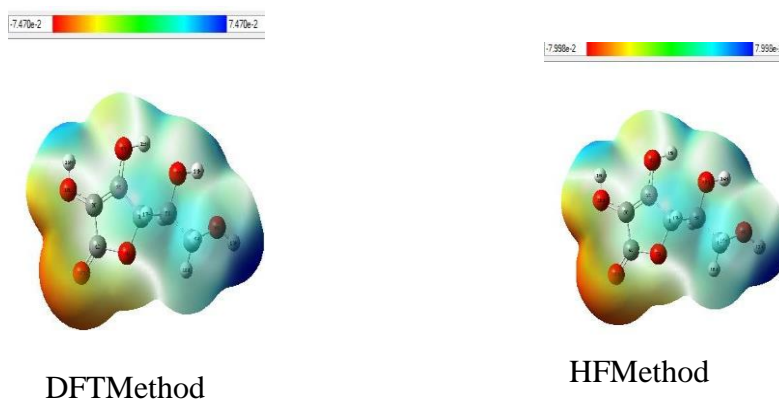
Figure. 2 Structure géométrique de la vitamine C .

Les spectres IR ont été rapportés respectivement par les deux méthodes (DFT/HF), les valeurs des fréquences de vibrations sont mentionnées dans l'article. L'Analyse RMN a été utilisée pour étudier les propriétés de la molécule organique.



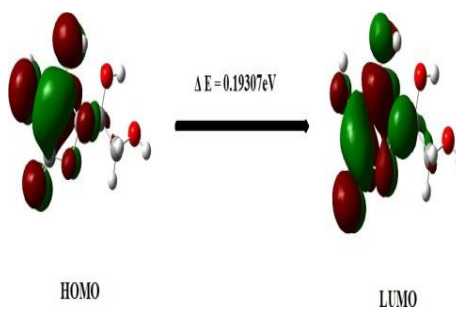
**Figure.3** Spectre UV-VIS de la vitamine C

Les charges mulliken ont été mesurées, ainsi que les sites d'attaque électrophile et nucléophile ont été prédit, et la carte de potentiel électrostatique (MEP) a été déterminée au niveau DFT/HF, 6-311G+(d,p).



**Figure.4** MEP de la vitamine C

La disposition et les niveaux d'énergies des orbitales y compris HOMO et LUMO



**Figure.5** Bande interdite énergétique de la VC

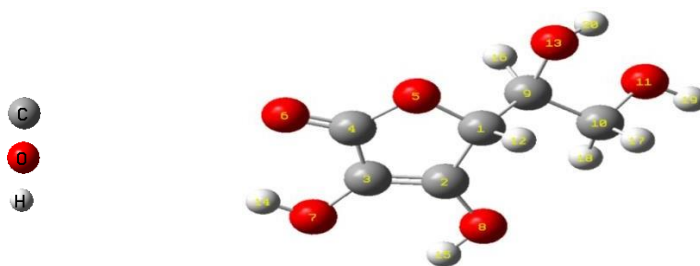
D'après les résultats, ils ont conclu que :

- RMN : les pics pour les deux méthodes augmentent ou diminuent régulièrement dans RMN H par contre les sommets ( $^{13}\text{C}$  et  $^{17}\text{O}$ ) ont des valeurs différentes.
- La valeur maximum de la longueur d'onde 248.8 et 198.8 nm pour DFT et HF respectivement .
- La répartition des charges mulliken était pour examiner les zones de densité électronique les plus élevées en tant que sites d'interaction tel que l'oxygène.
- Pour le potentiel électrostatique de la vitamine C, il montre que l'atome d'hydrogène hydroxyle a été localisé dans les régions positives.

### **Role of vitamin C in the protection of the gum and implants in the human body: theoretical and experimental studies**

**M. Abosaooda, 1 Wajdy J. Majid, E.A. Hussein, A.T. Jalil, M.M. Kadhim, M.M. Abdullah, A.H. Hamed and H.A. Almashhadani**

L'article [4] a étudié le rôle de la vitamine C comme un inhibiteur dans la protection de la gencive et des implants dans le corps humain à l'aide de calcul DFT et des tests expérimentaux. L'acide ascorbique a été optimisé en phase gazeuse au niveau de B3LYP /6-311G(d,p) (**figure.1**) .



**Figure.1** La géométrie de l'inhibiteur (VC) à l'état fondamental

Les calculs des indices globaux (HOMO, LUMO, S,  $\chi$ ,  $\eta$ ,  $\mu$ ) "**Tableau 1**", se référant à la capacité du VC à inhiber la corrosion que subissent les implants.

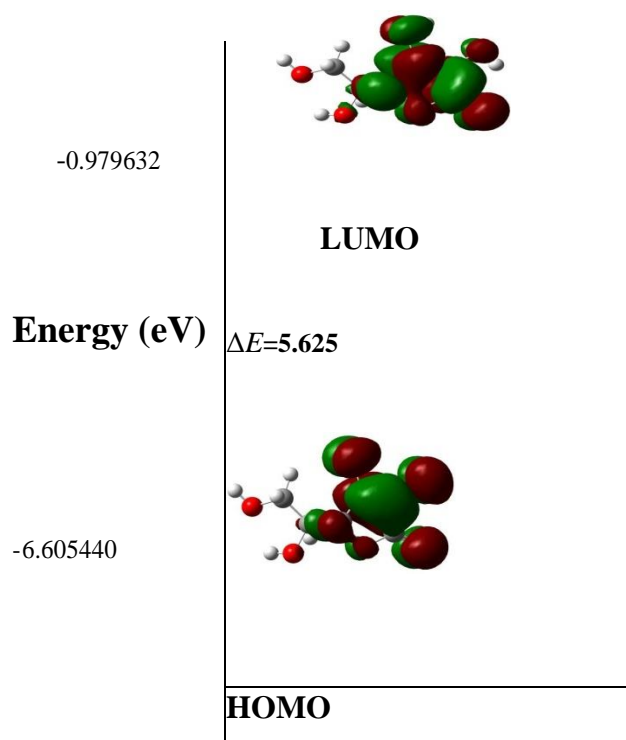
**Tableau.1** Les résultats du calcul DFT d'un certain nombre de caractéristiques physiques à l'état fondamental et protoné.

Comp.	$E_{\text{HOMO}}(\text{eV})$	$E_{\text{LUMO}}(\text{eV})$	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}(\text{eV})$	$\mu(\text{Debye})$
VC	-6.60544088	-0.979632	5.625809	5.6059

w(eV)	S(eV)	$\eta(\text{eV})$	$\chi(\text{eV})$	EA(eV)	IE(eV)
2.556669	0.355504	2.812904	3.792536	0.979632	6.605441

La distribution de la densités LUMO et HOMO (**figure 2**),



**Figure.2** Niveaux d'énergie orbitale HOMO et LUMO à l'état fondamental

la couleur rouge représente les sites de haute densités électroniques (donneur d'électrons) tandis que la couleur verte représente les sites de faible densité (accepteurs d'électrons).

**Tableau.2** Energie de liaison de l'inhibiteur et efficacité du ligand.

Compound	<i>E<sub>b</sub></i> (kcal/mol)	<i>LE</i>	<i>E<sub>b</sub></i> range	Best site number
VC	-2.5	-0.21	-1.18to-2.5	10

Selon les paramètres testés et l'étude théorique, les résultats montrent que :

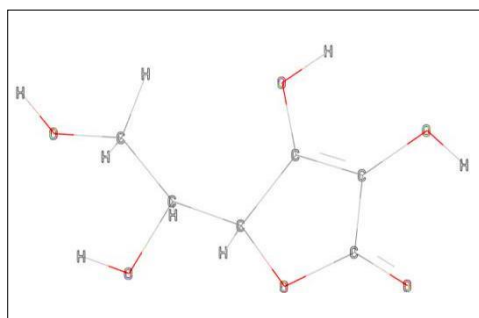
- La partie expérimentale a prouvé l'étude théorique.
- La VC est un inhibiteur efficace et un bon agent protecteur des dents, des gencives et des implants.

### Ascorbic Acid as an Inhibitor for SARS-CoV-2 Virus Reproduction: A Theoretical Approach

Mohammed Abed Jawad, Abed J Kadhim

La vitamine C est un antioxydant puissant qui pourrait être utilisé pour traiter les problèmes liée au COVID 19. En août 2021, Mohammed Abed Jawed et Abed kadhim [5] ont étudié théoriquement l'utilisation d'acide ascorbique comme un inhibiteur du virus SARS cov-2.

L'acide ascorbique (**figure.1**) a été optimisé en phase gazeuse au niveau B3LYP /6-311G (d,p) .



**Figure.1** Structure de l'acide ascorbique.

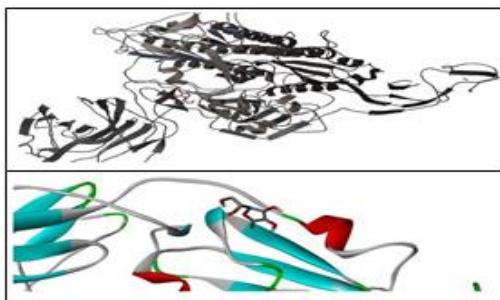


Figure 2 : interaction de VC avec la protéine

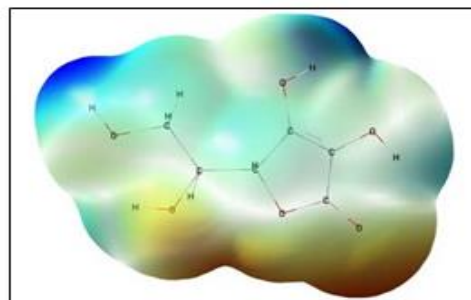
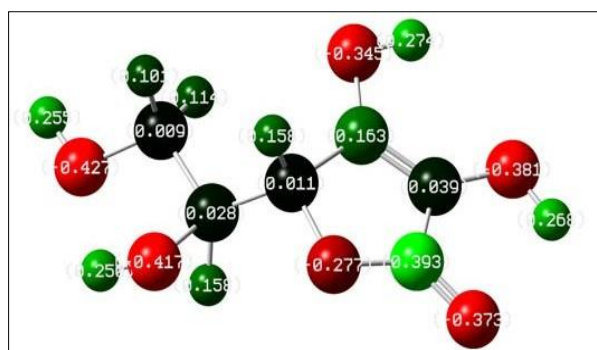


figure 3 : carte TED de CV .

**Figure. 2** Interaction de VC avec la protéine et carte TED de CV

Pour déterminer les centres réactifs des molécules, l'analyse de population a été utilisée à l'aide de l'approche de Mulliken. (**figure 3**)



**Figure.3** Charges de Mulliken

**Tableau .1** Valeur énergétique de liaison et de l'efficacité du ligand (VC)

Comp.	Eb (kcal/mol)	LE	-Ebrange	BS
VC	2.17	-0.18	-0.94to-2.17	6

Les résultats de cet article ont montré que :

- L'acide ascorbique est un bon agent antiviral.
- Selon les densités électroniques totale (TED), les groupes fonctionnels actifs (OH, C=O) dans l'acide ascorbique sont des sites d'interaction avec le virus .
- D'après le tableau 1 , le site le plus fixé (BS) est celui qui représente la valeur la

plus grande de l'énergie de liaison :2.17kcal/mol ;tandis que l'efficacité du ligand (LE) vaut de : -0.18 , ces résultats aident le corps de reproduire des anticorps .

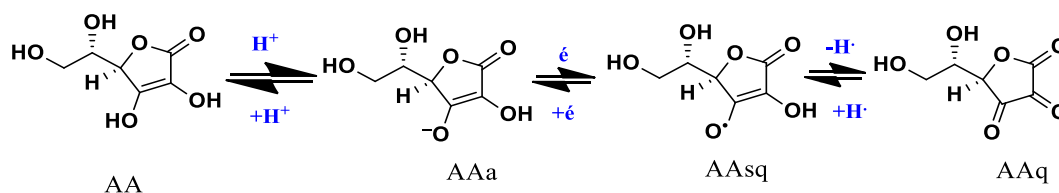
- L'interaction de la vitamine C avec les pointes ce faite par des liaisons d'hydrogènes .

### Essential features for antioxidant capacity of ascorbic acid (vitamin C)

Kelton L. B. Santos Vitor A. N. Bragança Larysse V. Pacheco, Sirlene S. B. Ota

Christiane P. O. Aguiar Rosivaldo S. Borges

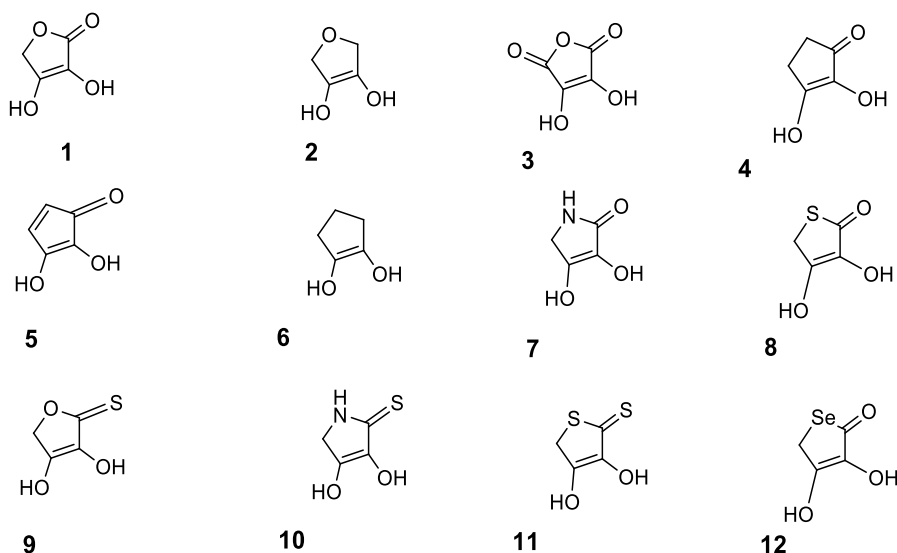
Plusieurs études théoriques sur les mécanismes antioxydants et redox de l'acide ascorbique ont été suggérés. En 2022 une étude a été effectuée [6] sur les caractéristiques essentielles pour la capacité antioxydante de l'acide ascorbique. Les géométries ont été optimisées avec la fonctionnelle DFT/B3LYP/6-31G(2d,2p). La structure de l'acide ascorbique est représentée dans la **figure 1**.



**Figure.1** Cycle redox de l'acide ascorbique dans l'anion (a), semiquinone , l'ascorbate quinone .

L'objectif été d'étudier les mécanismes d'activité antioxydante de chaque composé afin de trouver le composé qui a un effet essentiel et important sur l'activité antioxydante .

Dans cette étude, les modifications de l'AA sont comparées avec leurs dérivés simplifiés sur le système furanone (2-5) et comparées aux dérivés du cycle furane (6-7), aux dérivés de cycle pentane (8-10) et aux analogues de lactone (11-16) (**Figure 2**).



**Figure.2** Structures chimiques de l'acide ascorbique et ses dérivés.

**Tableau.1** Paramètres théoriques de l'AA et ses dérivés apparentes.

	IP	SET	BDE <sup>a</sup> <sub>OH</sub>	BDE <sup>b</sup> <sub>OH</sub>	HAT	SPLET	BDE <sup>c</sup> <sub>OH</sub>	SEA
1	193.51	0	86,24	80,97	0	72.12	70.14	-68,41
2	211,49	17,97	—	91,70	10.73	87,66	—	—
3	206.14	12.63	99,99	—	19.02	70.41	—	—
4	210.17	16.66	—	—	—	—	—	—
5	202.15	8.63	97,20	82,75	1,78	60,43	69,90	-60,43
6	184,30	-9,20	76,94	76,94	-4,03	35,75	59,59	-35,75
7	225.99	32.48	97,64	97,64	16.67	79,36	71,97	-79,36
8	199.01	5,50	94,48	89,77	8,80	55,72	72,73	-55,72
9	186,29	-7,21	77,61	77,48	-3,49	46,60	63,02	-46,60
10	167,99	-25,51	70,21	70,21	-10,75	25,65	59,98	-26,44
11	190.39		85.14	79,76	-1,20	50.06	67,72	49.15
12	196,50	2,98	86,36	82,41	1.44	62,83	70,76	-59,36

**BDE<sub>OH</sub> valeurs** : prélèvement d'hydrogène pour (a) $\alpha$ -position,(b) $\beta$ -position, et (c)formation de quinone

Selon les résultats théoriques obtenus :

- Selon les modifications moléculaires effectuées, le composé céto-alcène a montré les meilleures valeurs par rapport à l'acide ascorbique dans certaines caractéristiques moléculaires

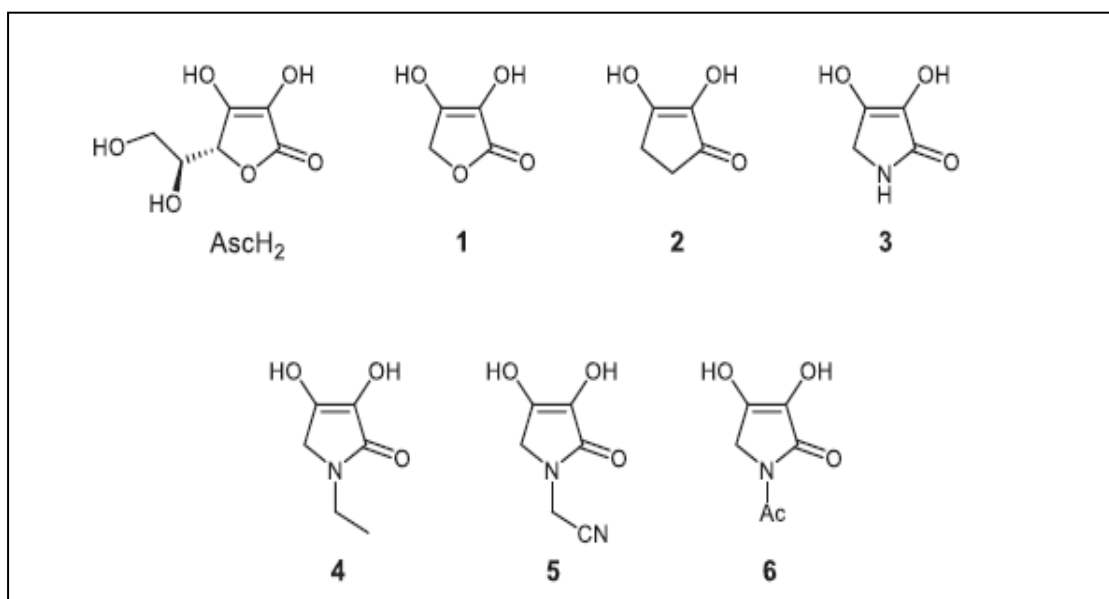
- le système 3,4 dihydro-furan-2-one est le groupe le plus important et essentiel pour l'effet antioxydant observé dans l'acide ascorbique.
- la 2,3-dihydroxycyclopenta-2,4diénone était le noyau le plus potentiel en tant qu'antioxydant.

### Radical scavenging activity of ascorbic acid analogs containing a carbonyl conjugated ene-diol structure

Shogo Nomura, Keiko Inami, and Masataka Mochizuki

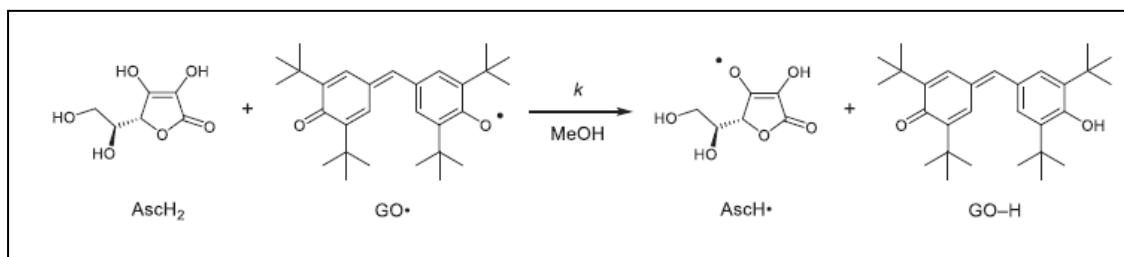
En 2016, Nomura et al. [7] ont synthétisé de nouveaux analogues 4-6 (Figure.1) à partir des composés 1-3. Ces nouveaux analogues contiennent une structure ène-diol conjuguée au carbonyle, qui est le fragment structurel clé de l'activité antioxydante d'acide ascorbique (AscH<sub>2</sub>).

Les activités antioxydantes des analogues d'AscH<sub>2</sub> synthétisés ont été évaluées dans un milieu non aqueux.



**Figure.1** Structures des analogues de l'acide ascorbique (AscH<sub>2</sub>)

L'activité antioxydante des analogues d'AscH<sub>2</sub> a été évaluée dans le méthanol à l'aide du radical galvinoxyle, car il s'agit de l'un des tests les plus simples pour évaluer la réactivité avec les ROS in vitro. La vitesse de la réaction de piégeage des radicaux galvinoxyle avec les analogues d'AscH<sub>2</sub> a été mesurée par suivi de la diminution de l'absorbance à 429 nm à l'aide d'une technique à flux arrêté (**Schéma 2**).



**Schéma. 2** Réaction de piégeage radicalaire de AscH<sub>2</sub> et du radical galvinoxyle

Le graphique de  $\ln k_i$  versus  $\ln$  [analogues d'AscH<sub>2</sub>] a démontré une corrélation linéaire avec une pente positive (environ 0,5), indiquant que la réaction entre les analogues d'AscH<sub>2</sub> et le radical galvinoxyle s'est déroulée via un mécanisme similaire (tableau 1).

**Tableau.1** Ordres et constantes de vitesse des réactions des analogues d'AscH<sub>2</sub> avec le radical galvinoxyle

Compound	Reaction order	Rate constant
1	0.538	20
2	0.537	23
3	0.541	618
4	n.d.	n.d.
5	0.534	815
6	0.523	240
AscH <sub>2</sub>	0.533	18

n.d.; not determined

L'activité de piégeage des radicaux a augmenté dans l'ordre suivant :  $\text{AscH}_2 \leq 1 \leq 2 \ll 6 < 3 < 5$ . L'activité de piégeage des radicaux du composé 4 n'a pas pu être estimée car il se décomposait même lorsqu'il était désaéré à l'aide d'argon gazeux. L'activité de piégeage des radicaux des composés 1 et 2 était comparable à celle de AscH<sub>2</sub>. Par conséquent, la chaîne latérale de AscH<sub>2</sub> et l'atome d'oxygène endocyclique ne sont pas nécessaires à la réaction de piégeage des radicaux. Inversement, les composés 3, 5 et 6, qui contenaient un atome d'azote au lieu de l'atome d'oxygène endocyclique du composé 1, ont démontré des activités de piégeage des radicaux significativement accrues. Un atome d'azote, étant plus donneur d'électrons qu'un atome d'oxygène, stabilise mieux le radical intermédiaire pauvre en

électrons des analogues AscH<sub>2</sub>, affaiblissant la liaison O–H et accélérant la vitesse de la réaction. L'activité de piégeage des radicaux du composé 6, qui contenait un groupe acétyle qui fournit un effet de résonance, était plus faible que le composé 3. Ainsi, l'effet de résonance du groupe acétyle a réduit l'effet donneur d'électrons de l'atome d'azote dans le cycle.

**Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que** les analogues contenant un atome d'azote endocyclique au lieu d'un oxygène cyclique ont affiché des activités de piégeage des radicaux plus élevées que AscH<sub>2</sub>. Par conséquent, l'effet donneur d'électrons de la structure ène-diol conjugué au carbonyle a considérablement augmenté l'activité de piégeage des radicaux des analogues AscH<sub>2</sub>.

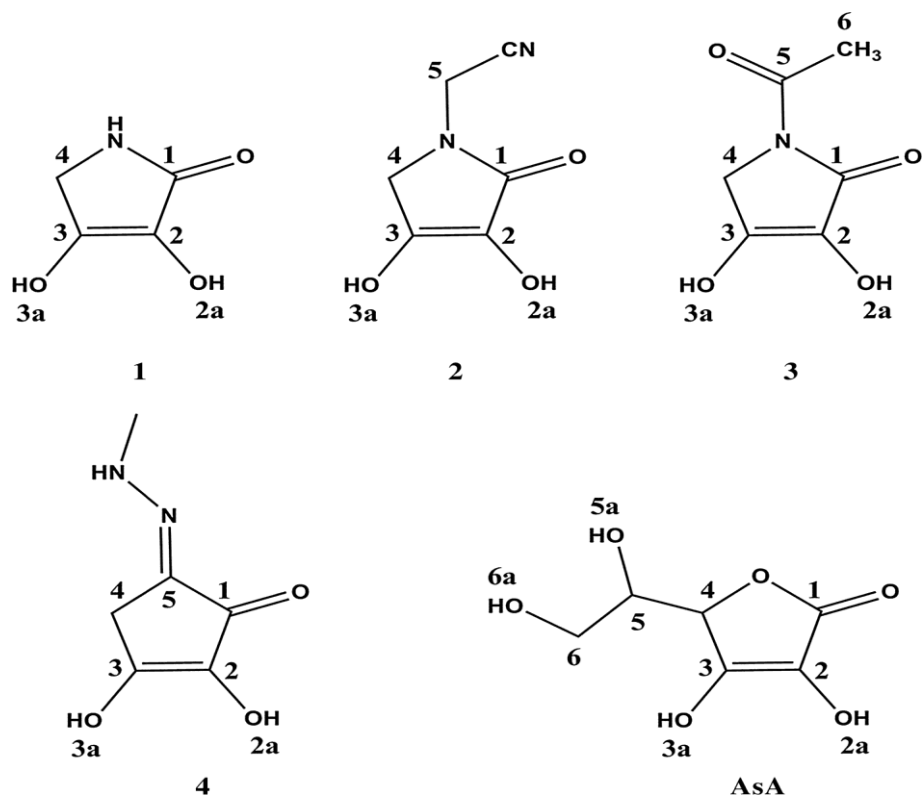
### Radical scavenging activity of ascorbic acid analogs: kinetics and mechanisms

Taki Eddine Ahmed Ardjani, Raul Alvarez-Idaboy

Dans cet article, Ardjani et Alvarez [8] ont réalisé une étude théorique de l'activité antioxydante de quatre analogues de l'acide ascorbique. Tous les calculs ont été effectués au niveau M052X/6-31G+(d) à l'aide de la théorie conventionnelle des états de transition dans différents solvants avec différentes polarités et à l'aide d'un modèle de solvation SMD.

Trois nouveaux composés d'acide ascorbique qui comprennent un atome d'azote au lieu d'un endocyclique atome oxygène ont été synthétisés et criblés pour leur activité antioxydante qui est élevée que celle de l'acide ascorbique. Dans ce but ils ont réalisés cette étude théorique d'AsA (composé 1 à 4 (**schéma 1**)) et d'AsA vis-à-vis de CH<sub>3</sub>OO<sup>•</sup> radical dans des milieux aqueux, afin de fournir des informations quantitatives sur la cinétique des réactions chimiques impliqués dans l'activités de piégeage des radicaux libres de ces analogues d'AsA.

Les mécanismes envisagés sont transfert d'atomes d'hydrogène (HAT), couplage de protons transfert d'électrons (PCET), transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET) et formation d'adduits radicalaires (RAF).



**Schema 1** :Structure et numérotation des sites des analoges ascorbique (1, 2, 3, 4) et acide ascorbique (AA)

## Chapitre II: Synthèse bibliographique

**Tableau II .3 :** énergie de Gibbs de réaction ( $\Delta g$ , kcal/mol), calculée à 298,15 K pour les composés 1, 2, 3 et l'acide ascorbique (AsA)

PE <sup>a</sup>		W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>	PE <sup>a</sup>	W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>
	<b>Comp.1</b>	<b>Comp.2</b>				
SET <sup>c</sup>	80.3	32.6	<b>-2.29</b>	84.5	33.7	-7.77
HATNH	25.5	19.1	<b>-0.7</b>			
HAT2a	<b>-4.4</b>	<b>-8.7</b>	<b>-21.5</b>	<b>-3.9</b>	<b>-7.6</b>	-19.3
HAT3a	<b>-8.1</b>	<b>-10.1</b>		<b>-7.4</b>	<b>-9.5</b>	
HAT4	<b>-0.6</b>	<b>-3.7</b>	1.2	1.1	<b>-2.1</b>	<b>3.8</b>
HAT5				6.0	1.4	-0.7
HAT5a						
HAT6						
HAT6a						
RAF1	48.1	38.4	16.0	48.5	36.4	<b>14.4</b>
RAF2	10.9	9.4	11.6	11.3	10.2	<b>12.0</b>
RAF3	3.1	0.9	9.1	3.0	1.8	<b>11.3</b>
RAF6						
	<b>Comp.3</b>			<b>AsA</b>		
SET <sup>c</sup>	88.0	38.1	<b>-11.4</b>	94.2	40.7	<b>15.4</b>
HATNH						
HAT2a	<b>-3.0</b>	<b>-5.6</b>	<b>-17.5</b>	<b>-0.9</b>	<b>-4.7</b>	-16.5
HAT3a	<b>-5.0</b>	<b>-7.2</b>		<b>-4.4</b>	<b>-6.9</b>	
HAT4	2.3	0.5	5.7	3.6	0.2	<b>6.2</b>
HAT5				11.8	11.8	<b>11.2</b>
HAT5a				24.7	20.1	<b>14.6</b>
HAT6	17.9	15.1	14.1	16.4	12.5	<b>11.9</b>
HAT6a				21.6	43.7	<b>18.9</b>
RAF1	41.2	27.1	12.4	12.1	7.6	<b>13.8</b>
RAF2	13.9	13.5	17.8	4.9	13.1	<b>15.4</b>
RAF3	3.6	1.6	12.8	3.4	1.2	<b>10.5</b>
RAF6	<b>39.8</b>	<b>36.6</b>	<b>14.7</b>			

**Remarque:** Les valeurs en gras indiquent que la voie s'est avérée exergonique .

PE = solution d'éthanoate de pentyle (lipide) ; W<sup>b</sup> = solution aqueuse (aqueuse)

SET<sup>c</sup> de l'anion=SPLET

- Les endergoniques sont des réactions réversibles, et par conséquent, leurs produits ne seront pas obtenus expérimentalement. Pour cette raison, les calculs cinétiques ont été effectués uniquement pour les voies de réaction exergoniques. D'autre part, le mécanisme SPLET a également été inclus dans les études cinétiques .

## Chapitre II: Synthèse bibliographique

Ils ont calculés les constantes de vitesse, ainsi que les coefficients de vitesse totaux (ktotal) pour chaque espèce réagissante, et les coefficients de vitesse globaux (kglobalement) pour les réactions dans chaque solvant sont reportées dans le **tableau 1**.

**Tableau 1:** constante de vitesse de chaque voie individuelle et coefficients de vitesse globaux (M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>), calculée à 298,15 K pour les composés 1, 2, 3 et l'acide ascorbique (AsA)

PE <sup>a</sup>		W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>	PE <sup>a</sup>	W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>
Comp.1		Comp.2				
SET <sup>c</sup>		7.20×10 <sup>6</sup>			6.98×10 <sup>6</sup>	
HATNH		2.65×10 <sup>6</sup>				
HAT2a	4.15×10 <sup>3</sup>	2.07×10 <sup>5</sup>	2.75×10 <sup>6</sup>	1.24×10 <sup>2</sup>	3.22×10 <sup>5</sup>	2.58×10 <sup>6</sup>
HAT	9.08×10 <sup>3</sup>	3.66×10 <sup>4</sup>		1.01×10 <sup>3</sup>	3.97×10 <sup>4</sup>	
3aHAT4	6.48×10 <sup>-3</sup>	1.22×10 <sup>0</sup>			7.51×10 <sup>-1</sup>	
HAT5						2.20×10 <sup>0</sup>
Total	1.32×10 <sup>4</sup>	2.44×10 <sup>5</sup>	1.26×10 <sup>7</sup>	1.13×10 <sup>3</sup>	3.62×10 <sup>5</sup>	9.56×10 <sup>6</sup>
Overall	1.32×10 <sup>4</sup>		1.06×10 <sup>7</sup>	1.13×10 <sup>3</sup>		9.28×10 <sup>6</sup>
Comp.3		ASA				
SET <sup>c</sup>		6.61×10 <sup>6</sup>				
HAT2a	1.73×10 <sup>2</sup>	1.57×10 <sup>5</sup>	2.60×10 <sup>6</sup>	2.63×10 <sup>1</sup>	5.75×10 <sup>4</sup>	2.56×10 <sup>6</sup>
HAT3a	1.37×10 <sup>2</sup>	1.19×10 <sup>3</sup>		1.37×10 <sup>2</sup>	7.30×10 <sup>2</sup>	
HAT4						
HAT5						
Total	3.10×10 <sup>2</sup>	1.58×10 <sup>5</sup>	9.21×10 <sup>6</sup>	1.63×10 <sup>2</sup>	5.82×10 <sup>4</sup>	2.56×10 <sup>6</sup>
Overall	3.10×10 <sup>2</sup>		9.15×10 <sup>6</sup>	1.63×10 <sup>2</sup>		2.56×10 <sup>6</sup>

PE = solution d'éthanoate de pentyle (lipide) ; W<sup>b</sup> = solution aqueuse (aqueuse) ; SET<sup>c</sup> de l'anion=SPLET

Ces résultats indiquent que les analogues d'AsA devraient être des piègeurs de radicaux méthylperoxyde bien meilleur que l'AsA dans les lipides et les solutions aqueuses, comme prévu d'après les expériences. L'activité antioxydante de 1 à 3 analogues et d'AsA dans les lipides et les solutions aqueuses diminue dans l'ordre suivant : 1 > 2 > 3 > AsA.

## Chapitre II: Synthèse bibliographique

**Tableau 2** Rapports de ramification (%), calculés à 298,15 K pour les composés 1, 2, 3 et l'acide ascorbique.

PE <sup>a</sup>	W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>	PE <sup>a</sup>	W <sup>b</sup> <sub>neutral</sub>	W <sup>b</sup> <sub>anion</sub>
<b>Comp.1</b>			<b>Comp.2</b>		
SET <sup>c</sup>		56.85			<b>72.96</b>
HATNH		20.92			
HAT2a	31.44	0.32	21.71	10.97	0.10
HAT3a	68.79	0.06		89.38	0.01
HAT4	~ 0.0	~ 0.0			~ 0.0
HAT5					~ 0.0
<b>Comp.3</b>			<b>AsA</b>		
SET <sup>c</sup>		71.73			
HATNH					
HAT2a	55.81	0.01	28.22	16.11	~ 0.0
HAT3a	44.19	~ 0.0		83.89	~ 0.0
HAT4					
HAT5					

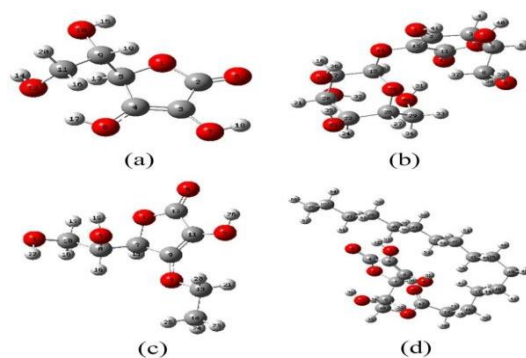
### Les résultats obtenus montrent que :

- l'anion semble être l'espèce clé concernant l'activité de piégeage des radicaux méthylperoxy pour les analogues d'AsA. Par conséquent, le principal mécanisme de réaction peut être classé comme le transfert séquentiel d'électrons par perte de protons (SPLET).
- L'activité de piégeage des radicaux libres du composé 1 et de l'AsA a été comparée à celle du composé 4. Le composé 1 a été choisi à cet effet, à la place des composés 2 et 3 en raison de son activité plus élevée.
- le composé 4 (conçu par les auteurs de cet article) devrait être un meilleur antioxydant que l'acide ascorbique et les autres analogues 1 à 3 dans les lipides et les solutions aqueuses.

### Comparison of Vitamin C and Its Derivative Antioxidant Activity: Evaluated by Using Density Functional Theory

Yuyang Liu, ChuanqunLiu, and JianjunLi

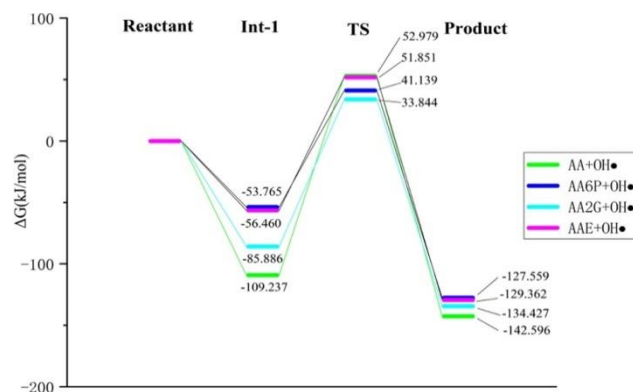
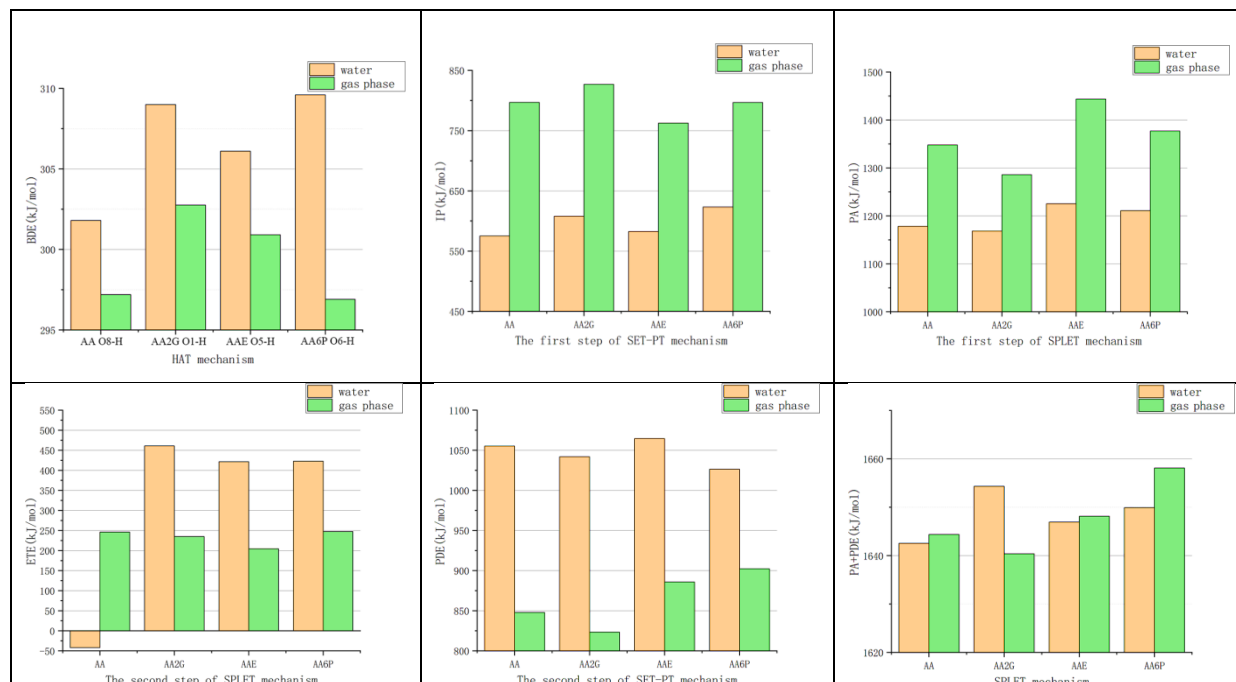
En 2020; Yuyang Liu , Chunqun et Jianjun Li [9] ont réalisé une étude théorique sur l'activité antioxydante de l'acide ascorbique (VC) et ses dérivés : ascorbyl 2-glucoside (AA2G) , le 3-o-éthyle -L-l'acide ascorbique (AAE), le 6-palmitate d'ascorbyle (AA6P). Les structures les plus stables de la VC et ses dérivés ont été optimisées avec la fonctionnelle B3LYP-D3(B) /6-31G\* en deux milieux: phase gazeuse et aqueuse (eau) à l'aide d'un modèle de solvationation SMD. Le calcul ponctuel (SPE) a été réalisé au niveau PWPB95-D3(BJ) /def2-qzvpp



**Figure 1.** Structure optimisés de VC(a) ,AA2G(b), AAE(c) , et AA6P (d) .

Les chercheurs ont utilisé les 3 mécanismes: HAT, SPLET, SET-PT, pour évaluer l'activité antioxydante.

**Tableau 1** Comparaison des enthalpies (BDE, PA, IP, PDE) de la VC et ses dérivés en phase gazeuse et en phase aqueuse.



**Figure 2.** Surfaces d'énergie potentielle (PES) de la réaction entre VC et ses dérivés avec le groupe HO• dans l'eau.

Les résultats ont montré que :

- Les valeurs des BDE sont inférieures aux valeurs de PA et d'IP ce qui confirme que le mécanisme HAT est le plus favorisé en phase gazeuse.
- Le mécanisme SPLET est le plus prédominant en phase aqueuse.

## Chapitre II: Synthèse bibliographique

---

- la double liaison du cycle lactone est essentielle pour le piégeage des radicaux par l'acide ascorbique.
- La VC a les performances antioxydants les plus élevées.
- La résistance à l'oxydation des dérivés diminue avec l'augmentation de la stabilité de la structure. La VC peuvent éliminer facilement HO<sup>•</sup> par la réaction à cause de l'énergie la plus faible, donc le processus cinétiquement favorable.

### Références Bibliographiques du chapitre II

- [1] Demianenko, Eugeny, Mykola Ilchenko, Anatoliy Grebenyuk, Victor Lobanov, et Oksana Tsendra. « A Theoretical Study on Ascorbic Acid Dissociation in Water Clusters ». *Journal of Molecular Modeling* 20, n° 3 (mars 2014): 2128. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2128-5>.
- [2] Al-Otaibi, J. S., Yahya Al Hazmi, Kamal M. Masmali, et T. M. E. Gogary. « Geometry and Electronic Properties of Vitamin C. » *Undefined*, 2018. <https://www.semanticscholar.org/paper/Geometry-and-electronic-properties-of-Vitamin-C.-Al-Otaibi-Hazmi/83366f298ac3e425ad78a0b494b09b42407a94e1>.
- [3] Ahmed, Lana, et Rebaz Omer. « Spectroscopic Properties of Vitamin C: A Theoretical Work ». *Cumhuriyet Science Journal* 41, n° 4 (29 décembre 2020): 916-28. <https://doi.org/10.17776/cs.762184>.
- [4] M. Abosooda, 1 Wajdy J. Majid, E.A. Hussein, A.T. Jalil, M.M. Kadhim, M.M. Abdullah, A.H. Hamed and H.A. Almashhadani “Role of Vitamin C in the Protection of the Gum and Implants in the Human Body: Theoretical and Experimental Studies ». *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition* 10, n° 3 (22 septembre 2021). <https://doi.org/10.17675/2305-6894-2021-10-3-22>.
- [5] Al-Nisour University College, Iraq, et Mohammed Abed Jawad. « Ascorbic Acid as an Inhibitor for SARS-CoV-2 Virus Reproduction: A Theoretical Approach ». *Journal of Communicable Diseases* 53, n° 03 (30 septembre 2021): 181-85. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.202155>.
- [6] Santos, Kelton L. B., Vitor A. N. Bragança, Larysse V. Pacheco, Sirlene S. B. Ota, Christiane P. O. Aguiar, et Rosivaldo S. Borges. « Essential Features for Antioxidant Capacity of Ascorbic Acid (Vitamin C) ». *Journal of Molecular Modeling* 28, n° 1 (janvier 2022): 1. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04994-9>.
- [7] Shogo Nomura, Keiko Inami, and Masataka Mochizuki, RADICAL SCAVENGING ACTIVITY OF ASCORBIC ACID ANALOGS CONTAINING A CARBONYL CONJUGATED ENE-DIOL STRUCTURE. *HETEROCYCLES*, Vol. 92, No. 1, 2016. <https://doi.org/10.3987/COM-15-13366>
- [8] Ardjani, Taki Eddine Ahmed, et Juan Raul Alvarez-Idaboy. « Radical Scavenging Activity of Ascorbic Acid Analogs: Kinetics and Mechanisms ». *Theoretical Chemistry Accounts* 137, n° 5 (mai 2018): 69. <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2252-x>.
- [9] Liu, Yuyang, Chuanqun Liu, et Jianjun Li. « Comparison of Vitamin C and Its Derivative Antioxidant Activity: Evaluated by Using Density Functional Theory ». *ACS Omega* 5, n° 39 (6 octobre 2020): 25467-75. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04318>

*Chapitre III*  
*Résultats et Discussion*

### Introduction

La vitamine C (VC), également connue sous le nom d'acide ascorbique (AA) [1], est l'un des oligo-éléments essentiels pour le corps humain et considéré comme l'antioxydant hydrosoluble le plus efficace. Il ne peut pas être synthétisé par le corps et il doit être complété par un régime alimentaire ou des médicaments. L'étude théorique de l'activité antioxydante de la vitamine C et la recherche de nouveaux dérivés a suscité un grand intérêt ces dernières années en raison de leur importance dans la lutte contre le stress oxydant qui est potentiellement impliqué dans le développement de plusieurs pathologies humaines, telles que le cancer, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires les maladies du siècle neurodégénératives...

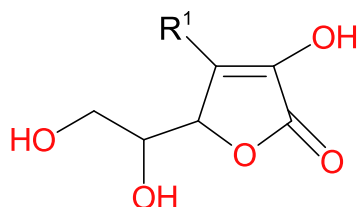
Sur la base de ce qui a déjà été fait, il est clair que des recherches supplémentaires sur l'activité de piégeage des radicaux de la vitamine C et la conception de nouveaux dérivés plus puissants sont encore nécessaires. Par conséquent, notre objectif dans le présent travail est de réaliser une étude computationnelle afin de:

i) étudier l'activité antioxydante de la vitamine C et estimer le mécanisme favorisé en utilisant des descripteurs thermochimiques.

ii) concevoir de nouveaux dérivés de la VC (AA-NH<sub>2</sub>, AA-O-Na) avec une activité antioxydante améliorée.

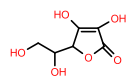
iii) étudier l'effet de l'hétéroatome (N) sur l'activité antioxydante de ces molécules conçues.

iv) déterminer les propriétés druglikeness et ADMET de la vitamine C et de ses dérivés conçus.



**Schéma.1.** Structure de l'acide ascorbique

**Dérivé expérimental:**



**R=OH** :2-(1,2-dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxy-2H-furan-5-one

**Dérivésconcus :**

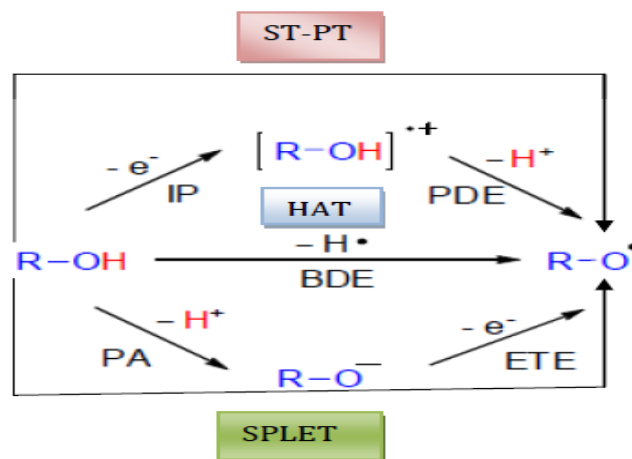


**R=NH<sub>2</sub>** :3-Deoxy-3-aminoascorbic acid



**R=ONa** :sodium;(2R)-2-[(1S)-1,2-dihydroxyethyl]-4-hydroxy-5-oxo-2H-furan-3-olate

Dans notre étude trois mécanismes ont été envisagés et sont représentés dans le [schéma 2](#).



**Schéma.2.** Mécanismes de l'activité antioxydante

Ces trois mécanismes sont élucidés par le calcul des descripteurs thermochimiques, à savoir, l'enthalpie de dissociation de la liaison (BDE), l'affinité protonique (PA), l'enthalpie de

transfert d'électrons (ETE), le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation du proton (PDE).

#### **Transfer d'atome d'hydrogène (HAT)'' Hydrogen Atom Transfer''**:

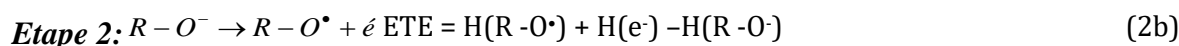
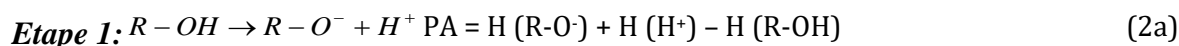
Ce mécanisme est caractérisé par une seule étape où la dissociation homolytique de la liaison OH de la molécule mère (l'antioxydant) génère le radical R-O•.

L'énergie nécessaire pour céder un atome H de manière homolytique est appelée : l'énergie de dissociation de la liaison, **BDE** [2].



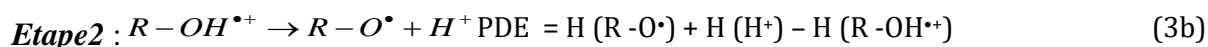
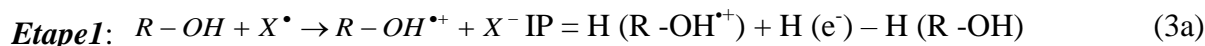
#### ✓ **Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (SPLET) ''Sequential Proton Loss Electron Transfer''**

Ce mécanisme passe par deux étapes :



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

Ce mécanisme passe par deux étapes :



### III.1. Méthodologie de calcul:

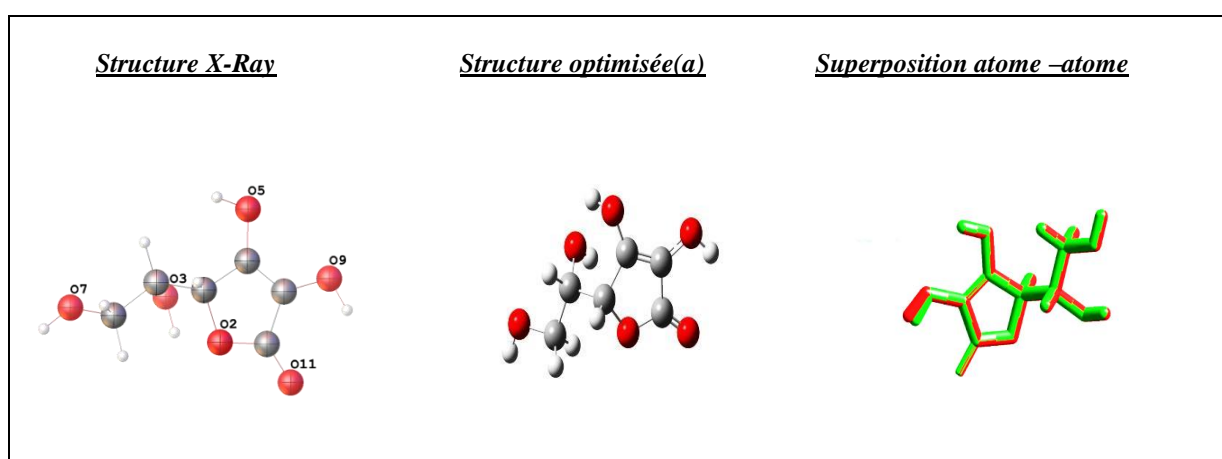
Le logiciel Gaussian 09 [3] a été utilisé pour tous les calculs de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) de la présente étude. Tous les calculs (en phase gaz et en présence de solvant) ont été effectués en utilisant la fonctionnelle M05-2X et la base 6-31+G(d,p). Les calculs de fréquence ont été réalisés au même niveau théorique pour caractériser les points stationnaires acquis. Le modèle de solvation SMD [4] de Truhlar a été utilisé pour modéliser les effets de solvation de l'eau, afin de simuler l'environnement physiologique polaire.

### III.2. Résultats et discussion

#### III.2.1. Etude structurale :

La géométrie de la molécule neutre (la géométrie expérimentale comme guess) d'acide ascorbique a été optimisée en phase gazeuse et dans l'eau ( $H_2O$ ) en utilisant la méthode M05-2X[5] avec la base standard 6-31G(d,P) et nous avons fait une comparaison entre les propriétés (longueur de liaison et angle) calculées et celles expérimentales de rayon X. (Tableau 1).

La figure ci-dessous est un aperçu de la superposition atome par atome entre la structure expérimentale X-ray (OLEX2) [6] et la structure optimisée.



**Figure. 1.** Superposition atome-atome de la structure optimisée (a) (rouge) sur la structure X-ray (vert) pour l'acide ascorbique (vitamine C), **RMS = 6.940772E-02 Å**

**Tableau.1** Comparaison de longueurs de liaisons (Å), angles de liaison (degrés) de la structure x-ray et la structure optimisée pour l'acide ascorbique.

<i>Structure expérimentale</i>		<i>Structure optimisée</i>	
	<b>Longueurs de liaisons (Å)</b>	<b>Gaz</b>	<b>Eau</b>
O1 C7	1,442	1,441	1,444
O1 C12	1,369	1,361	1,360
O2 C8	1,427	1,417	1,418
O3 C9	1,363	1,348	1,338
O4 C10	1,423	1,415	1,426
C7 C8	1,520	1,526	1,528
C7 C9	1,476	1,507	1,501
C8 C10	1,523	1,518	1,516
O5 C11	1,357	1,343	1,360
O6 C12	1,218	1,204	1,217
	<b>Angles de liaison (°)</b>	<b>Gaz</b>	<b>Eau</b>
C7 O1 C12	110,06	108,9	109,4
O1 C7 C9	102,8	104,3	103,6
C9 C11 C12	106,9	108,0	107,9
O3 C9 C11	126,1	129,3	126,2
O5 C11 C9	128,4	131,3	128,4
O5 C11 C12	124,6	120,5	123,6
C8 C7 C9	111,4	113,0	113,5
C7 C8 C10	114,0	111,2	110,6
O2 C8 C10	108,2	113,1	112,0
O4 C8 C10	108,9	107,3	107,5
O6 C12 C11	125,7	126,5	128,3

Comparons ces paramètres géométriques calculés avec les paramètres expérimentaux.

L'écart relatif  $\Delta$  est exprimé par le pourcentage de la relation suivante :

$$\Delta = \frac{|X_{théo} - X_{exp}|}{|X_{théo}|} \times 100$$

Avec :

$X_{théo}$  : la valeur théorique de la grandeur X.

$X_{exp}$  : la valeur expérimentale de la grandeur X.

L'analyse des résultats montre que les écarts dans les deux milieux ne dépassent pas 5%.

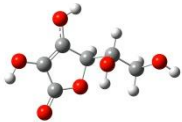
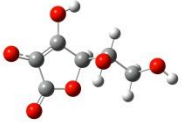
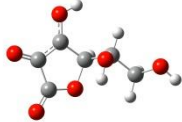

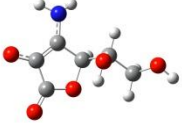
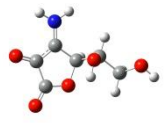

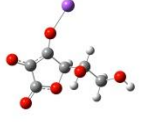

Un faible écart de longueurs de liaison de **0.003** en phase gazeuse et **0.0007** en phase aqueuse (l'eau) et pour les angles d'un écart absolue de **0.005** en phase gazeuse et **0.003** en phase aqueuse.

Selon les résultats obtenus, la fonctionnelle M05-2X en combinaison avec la base 6-31G\*\* reproduit les paramètres géométriques expérimentaux (comme guess) avec une bonne

précision. Cela indique notre choix du niveau de calcul est adéquat pour ce type de structure (AA).

Les structures optimisées dans l'eau sont données dans le tableau suivant:

**Tableau.2** Structures géométriques optimisées des composés étudiés : Acide ascorbique (AA) et ses dérivés en phase aqueuse (eau).

composés	<i>neutre</i>	<i>anion</i>	<i>Radical</i>
AA			
AA-NH2			
AA-ONa			

### III.2.2. Etude thermodynamique

Afin d'obtenir une bonne évaluation des descripteurs thermochimiques responsables de la capacité antioxydante, il est judicieux de définir les enthalpies standards précises des particules, H•, H+ et e- en phase gazeuse et dans le solvant.

Les enthalpies standards estimées de l'atome d'hydrogène H°(H•), du proton H°(H+) et de l'électron H°(e-) en phase gazeuse et dans l'eau sont obtenues de la littérature [7] et sont reportées dans le [tableau 3](#).

Les enthalpies de solvation standard de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron ont été estimées comme suit :

$$H^\circ(\text{Système})_{\text{solv}} = H^\circ(\text{Système})_{\text{vide}} + \Delta H^\circ_{\text{solv}}(\text{Système}) \quad (4)$$

### Chapitre III: Résultats et discussion

Où Système représente un atome d'hydrogène (H•) ou un proton (H<sup>+</sup>) ou un électron (e<sup>-</sup>).

**Tableau. 3** Les valeurs des enthalpies (kJ/mol) pour le proton H<sup>+</sup>, l'électron e<sup>-</sup> et l'atome l'hydrogène H•

Enthalpies	Gaz	Eau
H•	-1306,663	- 1310,663
H <sup>+</sup>	6,197	-1045,803
é	3,146	-63,654

Les descripteurs thermodynamiques calculés pour l'acide ascorbique AA et ses dérivés (AA-NH<sub>2</sub>; AA-ONa) en phase gazeuse et dans l'eau sont donnés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau. 4** les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE ( en kJ /mol) de l'acide ascorbique et ses dérivés en **phase gazeuse**.

Composés	HAT	SPLET			SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
1 AA	352,39	1361,52	306,87	1668,39	803,16	865,23	1668,39
2 AA-NH <sub>2</sub>	320,51	1395,73	240,79	1636,52	736,77	899,75	1636,52
3 AA-ONa	285,74	1420,23	181,51	1601,74	662,73	939,01	1601,74

Le tableau 4 montre que, en phase gazeuse, les valeurs de BDE sont inférieures aux valeurs de PA et IP. Par conséquent, HAT devrait être le mécanisme le plus favorisé en phase gazeuse. Ceci est dû à la facilité du transfert de l'atome d'hydrogène et à la formation du radical RO• en une seule étape. Ceci indique que l'antioxydant ROH a une plus grande efficacité quand le radical HBA-O. est plus stable, il est donc moins réactif et ne peut pas causer des dommages au niveau du corps humain. Les valeurs de BDE calculées en phase gaz pour la vitamine C et ses dérivés conçus sont classées dans l'ordre suivant :



Le pouvoir antioxydant des composés étudiés diminue dans l'ordre suivant



Ces résultats montrent que les composés conçus AA-ONa et AA-NH<sub>2</sub> ont une forte capacité antioxydante dans la phase gazeuse par rapport à celle de la vitamine C (AA).

**Tableau. 5** les valeurs de BDE, PA, ETE,IP et PDE (kJ/mol) de l'acide ascorbique et ses dérivés dans l'eau :

<i>Composés</i>		<i>HAT</i>	<i>SPLET</i>			<i>SET-PT</i>		
		<b>BDE</b>	<b>PA</b>	<b>ETE</b>	<b>PA+ÉTÉ</b>	<b>IP</b>	<b>PDE</b>	<b>IP+PDE</b>
<b>1</b>	<b>AA</b>	331,12	<b>142,06</b>	<b>390,27</b>	<b>532,33</b>	532,17	0,15	532,33
<b>2</b>	<b>AA-NH<sub>2</sub></b>	298,41	<b>155,61</b>	<b>344,00</b>	<b>499,62</b>	471,71	27,90	499,62
<b>3</b>	<b>AA-ONa</b>	288,47	<b>175,84</b>	<b>313,82</b>	<b>489,67</b>	440,88	48,79	489,67

D'après le tableau 5 :

- Les valeurs de PA sont inférieures aux valeurs de la BDE et d'IP ce qui signifie que le processus le plus favorisé dans l'eau est le mécanisme SPLET.
- Les valeurs de la somme (PA+ETE) des composés étudiés sont dans l'ordre suivant :



- L'ordre du pouvoir antioxydant est comme suit



Ces résultats montrent que les composés conçus AA-ONa et AA-NH<sub>2</sub> ont une forte capacité antioxydante dans la phase aqueuse par rapport à celle de la vitamine C (AA).

**Conclusion:** les dérivés conçus AA- NH<sub>2</sub> et AA-ONa ont une forte activité antioxydante par rapport l'acide ascorbique dans la phase gazeuse et dans la phase aqueuse (eau).

### III.2.2.2.Effet de l'hétéroatome (AZOTE) sur l'activité antioxydante

Dans le but d'étudier l'effet d'un autre hétéroatome sur l'activité antioxydante de l'acide ascorbique, nous avons remplacé l'hétéroatome **O** par **N** en gardant les mêmes substituants (NH<sub>2</sub>, O-Na) en position ortho du OH le plus actif. Les résultats obtenus sont donnés dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau.6** Géométries optimisées des composés étudiés pour l'hétéroatome (azote): Acide ascorbique (AA-N) et ses dérivés en **phase aqueuse**.

composés	<i>neutre</i>	<i>anion</i>	<i>Radical</i>
AA			
AA-NH <sub>2</sub>			
AA-ONa			

**Tableau.7** les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE ( enkJ /mol) de l'acide ascorbique et ses dérivés conçus en **phase gazeuse**.

composés	HAT	SPLET			SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
1 AA	<b>351,83</b>	1386,17	281,67	1667,84	768,03	284,72	1052,75
2 AA-NH <sub>2</sub>	<b>317,04</b>	1414,97	218,07	1633,05	701,33	221,12	922,46
3 AA-ONa	<b>272,16</b>	1431,61	156,55	1588,17	622,48	159,61	782,09

- Les valeurs de la BDE (tableau 7) sont inférieures aux valeurs de PA et d'IP correspondants aux 1<sup>ères</sup> étapes des mécanismes SPLET et SET-PT respectivement, ce qui indique que le mécanisme HAT est le plus favorisé dans la phase gazeuse.
- Dans la phase gazeuse, les valeurs des BDE suivent l'ordre suivant :



- Le pouvoir antioxydant des dérivés étudiés suit l'ordre décroissant suivant:



**Tableau.8** les valeurs de BDE, PA, ETE,IP et PDE ( en KJ /mol) de l'acide ascorbique et ses dérivés dans l'eau

composés		HAT	SPLET			SET-PT		
		BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
1	AA	316.50	152.50	365.20	517.70	501.97	15.72	517.70
2	AA-NH <sub>2</sub>	282.91	163.29	320.82	484.11	440.67	43.44	484.11
3	AA-ONa	271.42	184.85	287.78	472.63	407.82	64.81	472.63

- Les valeurs de PA sont inférieures aux valeurs de la BDE et d'IP ce qui signifie que le processus le plus favorisé dans l'eau est le mécanisme SPLET.
- Les valeurs de (PA+ETE) des composés étudiés sont dans l'ordre suivant :



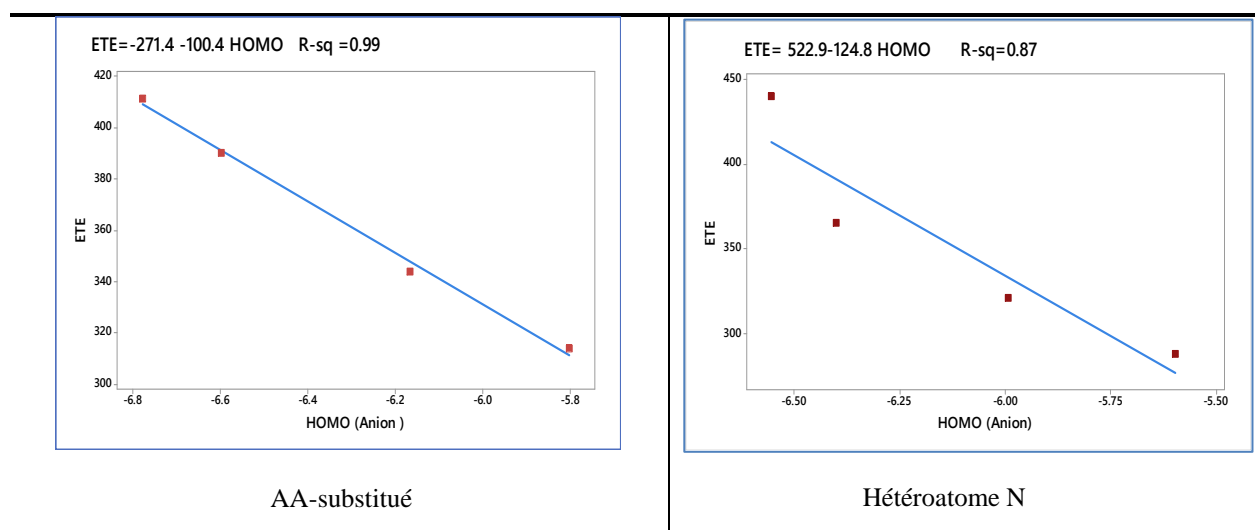
- L'ordre de la capacité antioxydante est comme suit



On note que le descripteur ETE, qui exprime l'enthalpie de transfert d'électrons de l'anion RO<sup>-</sup>, peut être fortement corrélé avec l'énergie HOMO de l'anion formé au cours de la première étape du mécanisme SPLET. En effet, un anion avec une énergie HOMO élevée présente une meilleure propriété de donation d'électrons. En d'autres termes, les faibles valeurs du descripteur ETE correspondent à des valeurs élevées du descripteur E<sub>HOMO</sub> (anion) et vice-versa. Les résultats obtenus sont donnés dans le **tableau 9**.

**Tableau. 9** les valeurs d'enthalpies(kJ/mol) et les énergies HOMO des systèmes anioniques dans l'eau ( $\epsilon=78.36$ ).

	<i>AA-Substitué</i>		<i>Hétéroatome N</i>	
composé	ETE (kcal/mol)	HOMO <sup>anion</sup> (ev)	ETE (kcal/mol)	HOMO <sup>anion</sup> (ev)
AA	390.27	-6.60	365.20	-6.40
AA-NH <sub>2</sub>	344.01	-6.17	320.83	-5.99
AA-ONa	313.83	-5.80	287.78	-5.60



**Figures.2a-b.** Corrélation linéaires entre les valeurs ETE (kJ/mol) et  $E_{HOMO}^{anion}$  (ev).

- ✓ Les valeurs calculées d' $E_{HOMO}$  (anion) sont dans l'ordre suivant:



- ✓ Les mêmes tendances sont obtenues avec les composés dont l'hétéroatome est l'azote.
- ✓ Les figures 2a-b indiquent qu'il y'a une bonne corrélation linéaire entre les valeurs ETE et  $E_{HOMO}$  anion dans l'eau pour l'AA-substitué.

### III. 2.3. Stabilité des radicaux formés et distributions des densités de spin

---

La densité de spin a été souvent considérée comme un paramètre pertinent et fournit une très bonne représentation de la réactivité (Szabo and Ostlund, 1982)[8].

---

La densité de spin fournit une représentation fiable de la réactivité des radicaux libres et la stabilité du radical formé  $RO\cdot$  est liée à la délocalisation de la densité de spin.

En effet, la présence d'une densité de spin élevée localisée sur l'atome d'oxygène conduit à une forte réactivité du radical formé. En revanche, si la densité de spin est délocalisée sur l'ensemble de la molécule, le radical formé devient plus stable et moins réactif.

Afin de comprendre la relation entre la délocalisation et la réactivités des radicaux nous avons étudié la répartition des densités de spin des (en utilisant l'approche de Mulliken [9])radicaux de l'acide ascorbique AA et de ses dérivés en phase gazeuse et en phase aqueuse, les résultats obtenus sont représentés dans les figures 3-6.

- ✓ Les densités de spin dans la phase gazeuse (pour les deux hétéroatomes O et N) des composés étudiés sont faibles, elles sont toutes inférieures à 0,5 et elles sont inférieures aux densités de spin des radicaux libres  $HOO\cdot$ (0,78) et  $OH\cdot$ (1,02) obtenus avec le même niveau de calcul (M052X/6-31+G(d,p)). Cela signifie que les radicaux formés sont stables et les molécules neutres peuvent être considérées comme de bons antioxydants. On note que les densités de spin dans la phase aqueuse (eau) pour les 3 composés suivent les mêmes tendances que la phase gazeuse.

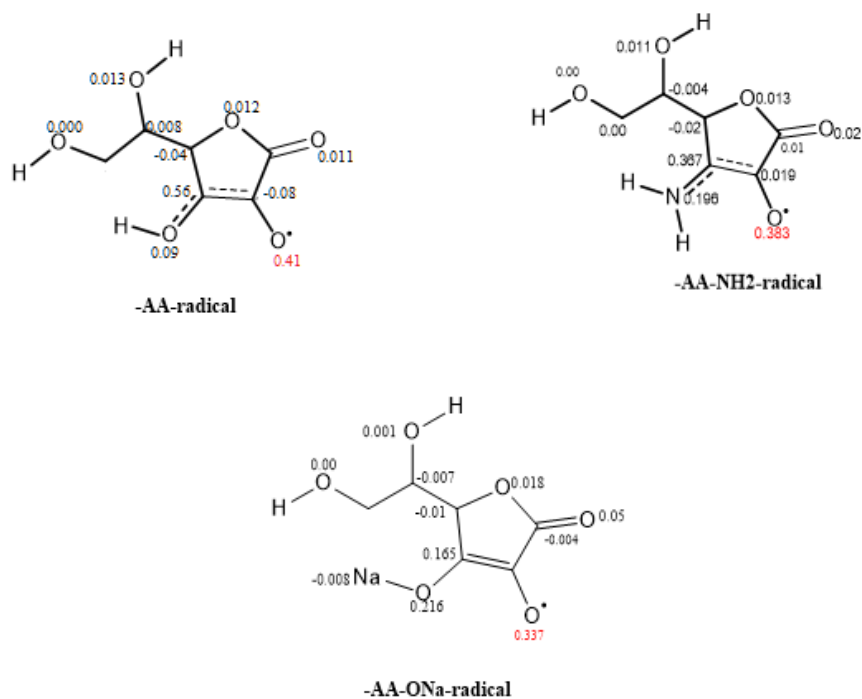
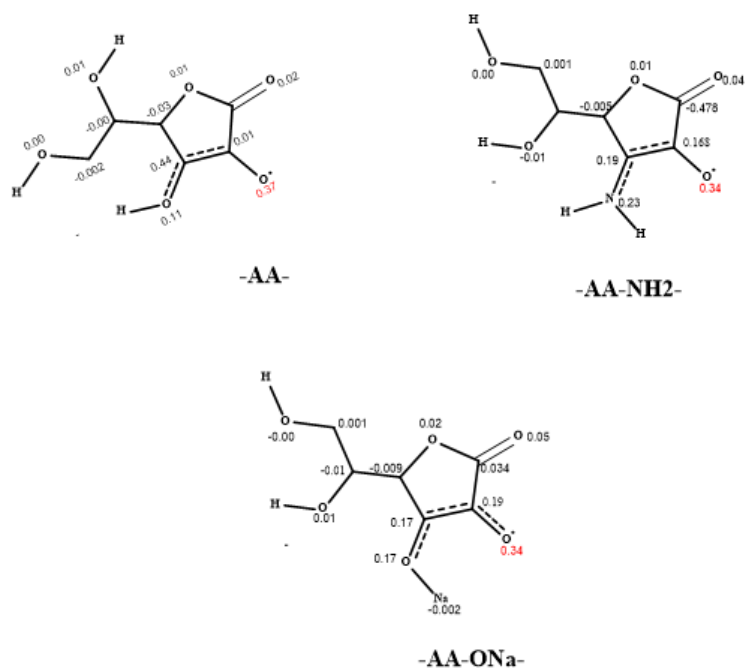


Figure.3. Distribution des densités de spin des radicaux formés en phase gazeuse



### Chapitre III: Résultats et discussion

Figure.4. Distribution des densités de spin des radicaux formés dans l'eau

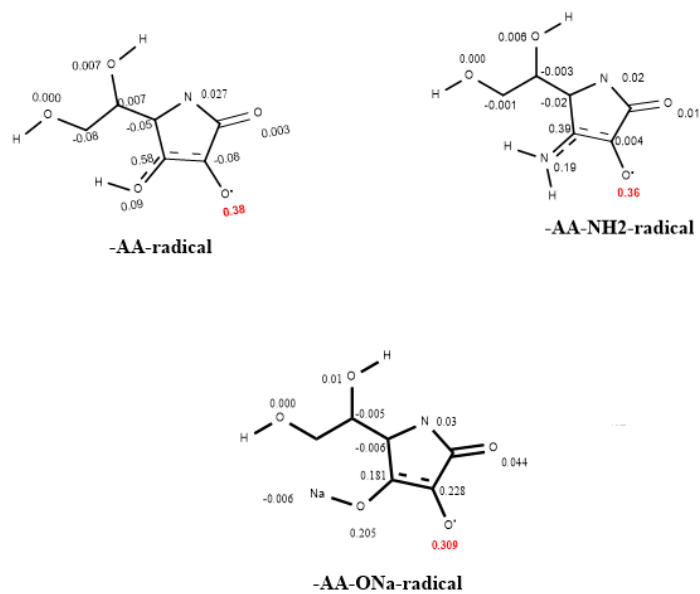


Figure.5. Distribution des densités de spin dans les radicaux en phase gazeuse

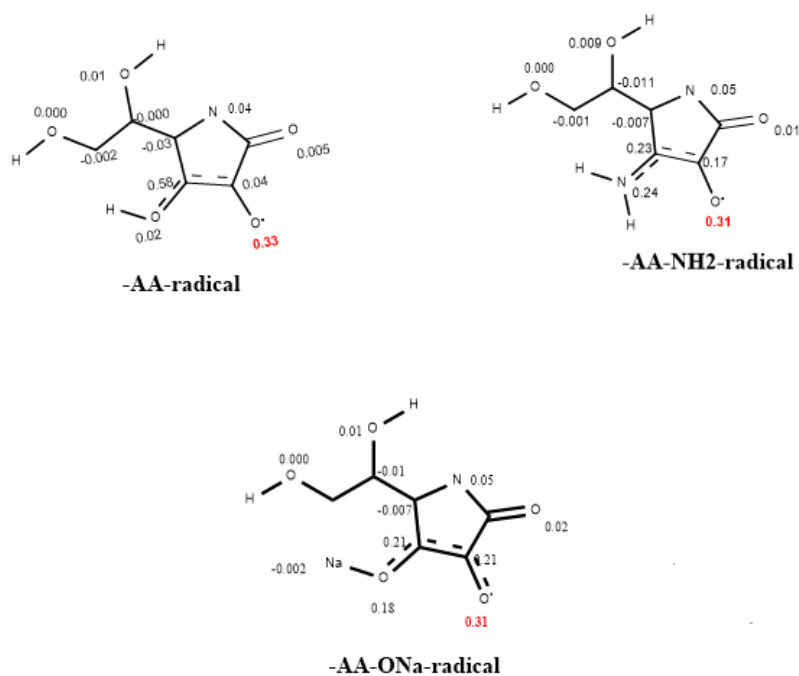


Figure.6. Distribution des densités de spin dans les radicaux en phase aqueuse

#### III. 2. 4. Etude cinétique:

La théorie de l'état de transition (transition state) est un outil pour expliquer la cinétique d'une réaction chimique. Nous avons rapporté ici une étude cinétique entre l'acide ascorbique /ses dérivés et le radical hydroperoxyle  $\text{HOO}^\bullet$  dans l'eau ( $\epsilon=78.36$ ).

#### Méthodologie de calcul:

Tous les calculs dans l'eau ont été effectués avec le modèle de solvation SMD avec la même méthode M05-2X /6-31G (d,p), en utilisant l'algorithme Berry pour avoir une seule fréquence imaginaire qui représente un point stationnaire, l'état de transition.

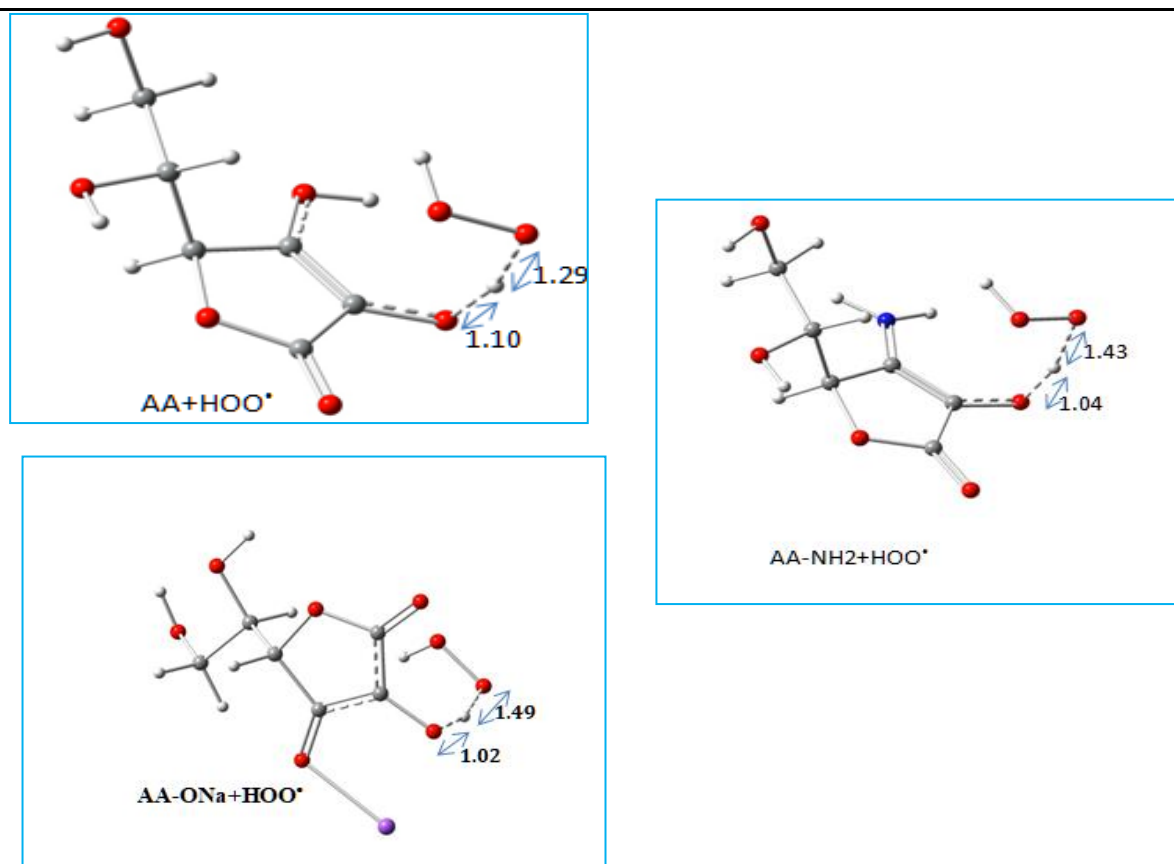


Figure.7. structures optimisées des états de transition entre l'AA et ses dérivés avec le radical hydroperoxyl ( $\text{HOO}^\bullet$ ) en phase aqueuse.

Les géométries des réactifs (**Figure7**) montrent les différences des longueurs de liaisons formées et rompues:

- Pour l'état de transition : AA+HOO<sup>•</sup>, la longueur de liaison O<sup>••</sup>H rompue est de l'ordre de 1.10 par contre la longueur de liaison de OH de HOOH formée augmente de 1.29.
- Pour l'état de transition :AA-NH<sub>2</sub>+HOO<sup>•</sup>, la longueur de liaison O<sup>••</sup>H rompue est de l'ordre de 1.04 par contre la longueur de liaison de OH de HOOH formée augmente de 1.43.
- Pour l'état de transition :AA-ONa+HOO<sup>•</sup>:la longueur de liaison O<sup>••</sup>H rompue est de l'ordre de 1.01 par contre la longueur de liaison de OH de HOOH formée augmente de 1.49.

Les liaisons sont rompues selon l'ordre suivants: AA-ONa < AA-NH<sub>2</sub> < AA.

- Les approches cinétiques sont particulièrement importantes dans l'études de l'activité antioxydante , pour cette raison nous avons calculés les barrières réactionnelles ainsi que les constantes de vitesse .
- Les constantes de vitesse (k) ont été calculées en utilisant l'équation d'Eyring qui est basée sur la théorie d'état de transition :

$$K_{TST} = \frac{K_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (5)$$

$K_B$  est la constante de Boltzmann et  $h$  est la constante de Planck,  $T$  est la température absolue,  $\Delta G^\ddagger$  est l'énergie libre d'activation et  $R$  est la constante des gaz parfaits.

**Tableau.10** Valeurs des enthalpies libres d'activation, constante de vitesse, les fréquences imaginaires  $\omega^\#$  en phases aqueuse:

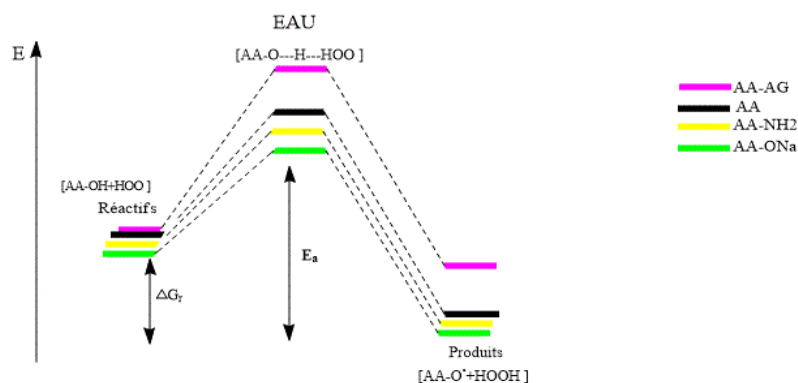
Réactifs	composés	G (u.a)	$\Delta G^\#$ (u.a)	$\Delta G^\#$ (kcal/mol)	$\omega^\#$ (cm <sup>-1</sup> )	$K_{TST}$
	AA	-684.657557	/	/		/
	HOO <sup>•</sup>	-150.902458	/	/		/
TS	AA+HOO <sup>•</sup>	-835.532995	0.02702	16.95	-1932.31	2.33E+00
TS	AA-NH <sub>2</sub> +HOO <sup>•</sup>	-815.671812	0.023608	14.81	-1289.19	8.64E+01
TS	AA-ONa+HOO <sup>•</sup>	-997.32727	0.011928	7.48	-1049.47	2.04E+07

En analysant les résultats du tableau 10, il s'avère que :

- ✓ Les barrières d'activation  $\Delta G^\#$  en phase aqueuse sont classées selon l'ordre suivant:

$$\Delta G[AA-ONa+HOO^\bullet] < \Delta G[AA-NH_2+HOO^\bullet] < \Delta G[AA+HOO^\bullet]$$

- ✓ Les constantes de vitesse calculées indiquent que
  - la réaction (AA-NH<sub>2</sub>+HOO<sup>•</sup>) est 37 fois plus rapide que la réaction de référence (AA+HOO<sup>•</sup>).
  - la réaction (AA-ONa+HOO<sup>•</sup>) est 10<sup>6</sup> fois plus rapide que la réaction de référence (AA+HOO<sup>•</sup>).



**Figure.8.** surface d'énergie potentielle (PES) [11] de l'acide ascorbique et de ses dérivés avec le radical hydroperoxyl dans l'eau.

La surface d'énergie potentielle (PES) de l'acide ascorbique et ses dérivés avec le radical hydroperoxyl montre que : le composé AA-ONa est le plus favorisé cinétiquement pour réagir avec  $\text{HOO}\cdot$ . Cela indique que les résultats obtenus dans la partie cinétique sont en bon accord avec les résultats obtenus dans la partie thermodynamique.

On note que d'autres calculs sont nécessaires pour compléter cette partie cinétique en tenant compte tous les mécanismes (HAT, SPLET, SET-PT, RAF), la forme anionique de l'acide ascorbique ainsi que le pH physiologique.

### III.2.5. Propriétés Druglikeness

Les propriétés druglikeness ont été prédites par le serveur swissADME. Quatre règles ont été vérifiées: Lipinski, Véber, Egan et Muegge.

**Tableau.11** Règles druglikeness

Règle	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa
Lipinski	Oui	Oui	Oui
Véber	Oui	Oui	Oui
Egan	Oui	Oui	Oui
Muegge	Non	Non	Non
Score de biodisponibilité	0.56	0.55	0.55

Les résultats montrent que :

- ✓ l'acide ascorbique et ses dérivés répondent aux critères de Lipinski .
- ✓ l'acide ascorbique (AA) et les autres composés ne suivent pas les règles de Muegge .
- ✓ l'acide ascorbique (AA), AA-ONa, AA-NH<sub>2</sub> répondent aux tests Véber et Egan .

#### III.2.6. Evaluation des paramètres pharmacocinétiques (server pkCSM [12]) .

Dans notre étude, nous avons évalué certaines propriétés physicochimiques, Druglikeness et pharmacocinétiques de nos composés en utilisant le serveur **pkSCM** .

ADMET se compose de cinq prédictions qui ont été déjà mentionnées dans l'organigramme:

- 1. Absorption** : Un processus par lequel une substance(ou un médicament)pénètre dans la circulation systémique (sanguine) à travers des membranes biologiques.
- 2. Distribution**: Une fois la substance ou le médicament est dans notre circulation sanguine, Il peut être distribué au reste de corps ou vers des différents tissus dans l'organisme.
- 3. Métabolisme**: C'est la transformation irréversible d'un médicament en des médicaments plus polaires (similaires sur le plan structurel) par des réactions impliquant les enzymes:



**Remarque** : le CYP utilisé lors une réaction catalysée.

**CYP** : cytochrome P par exemple : **CYP 1 A** : 1représente la famille et **A** c'est la sous famille.

**4. Excrétion**:l'élimination des substances de l'organisme d'une manière approprié sans avoir des dommages.

**5. Toxicité** :la toxicité c'est pour avoir si le médicament à un effet toxique sur les organes du corps , il est nécessaire qu'un bon candidat-médicament présente un profil de sécurité.

### Chapitre III: Résultats et discussion

---

Nous avons construit des structures d'acide ascorbique et ses dérivés puis généré les codes SMILES de chaque composé. Ces codes ont été utilisés comme un outil en ligne pKSCM afin de prédire le profil d'absorption, de distribution, de métabolisme d'excrétion et de toxicité de chaque composé. Le profil ADMET relative des composés obtenus à partir de serveur **pKSCM**, les résultats obtenus sont illustrés dans les tableaux ci-dessous.

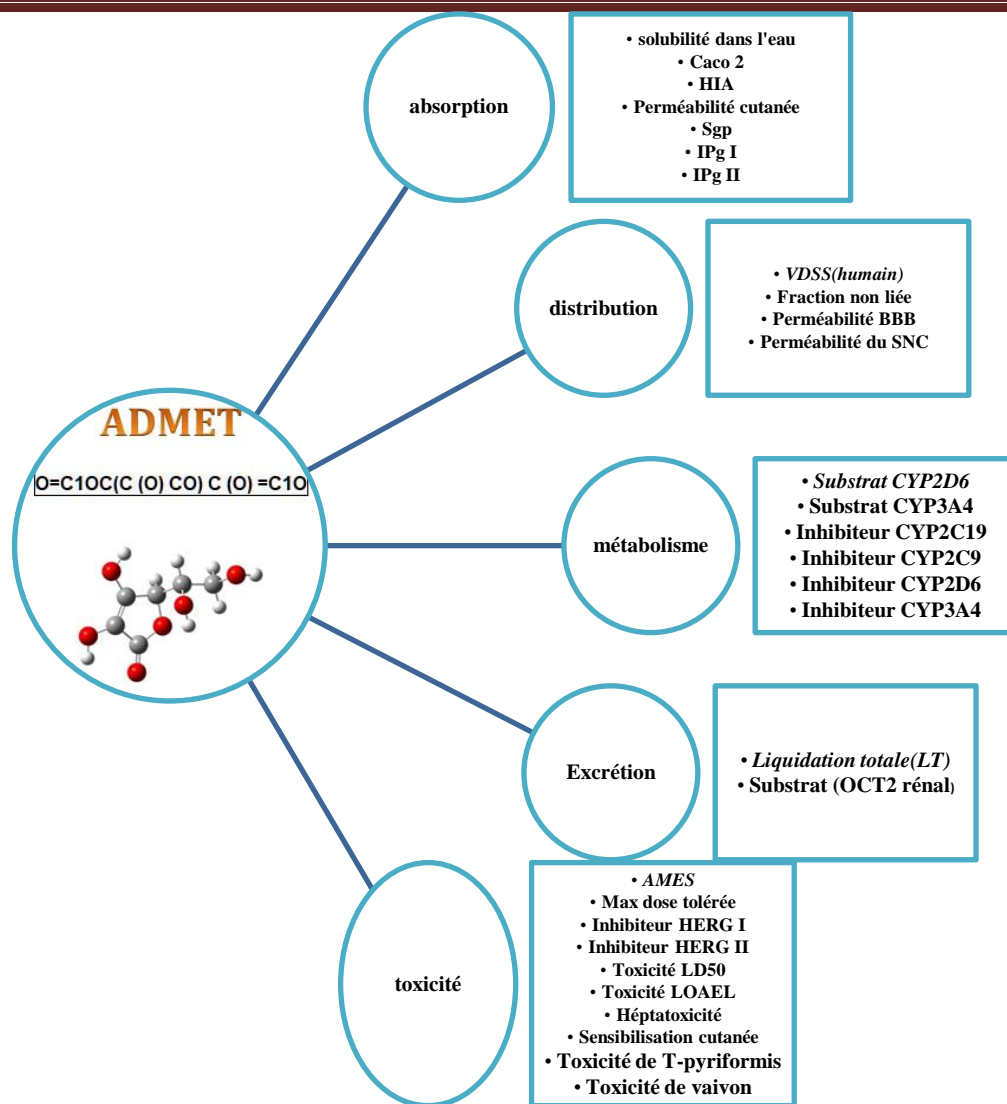


Figure.9.Organigramme d'évaluation des paramètres pharmacocinétique

Tableau. 12 Prédictions des paramètres d'absorption de l'acide ascorbique AA , (R=NH<sub>2</sub>,ONa)

Nom du modèle	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa	Unité
<b>Solubilité dans l'eau</b>	-1.556	-0.839	-1.021	<b>(logmol/l)</b>
<b>Perméabilité Caco 2</b>	-0.255	-0.32	0.529	<b>(10<sup>-6</sup>cm/s)</b>
<b>Absorption intestinal(humain)</b>	39.15	50.543	63.459	<b>(%absorbé)</b>
<b>Perméabilité cutané</b>	-2.955	-3.368	-3.59	<b>(log Kp)</b>
<b>Substrat de la glycoprotéine P</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Inhibiteur de la P-glycoprotéine I</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Inhibiteur de la P-glycoprotéine II</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>

Le **Tableau12** montre que :

- les 4 composés sont solubles dans l'eau.
- l'acide ascorbique et ses dérivés sont bien absorbés.
- Pour l'Absorption intestinal, les résultats montrent que les composés AA, AA-NH<sub>2</sub>, AA-ONa sont **bien absorbés >30% c'est-à-dire** présentent une valeur élevée du pourcentage d'absorption intestinal humaine prévu.
- Les 3 composés devraient être perméables à la peau car leurs valeurs de constante de perméabilité cutanée sont inférieures à -2,5.
- **Un substrat de Pgp** fonctionne comme une barrière biologique en expulsant les toxines hors des cellules, sur la base de leurs structures , les 3 composés pourraient être absorbés sans extrait des cellules.

**Tableau.13** Prédiction des paramètres de Distribution de l'acide ascorbique (AA),(R=NH<sub>2</sub>,ONa)

	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa
<b>VDSS(humain)</b>	0.218	-0.492	-0.239
<b>Fraction non liée</b>	0.825	0.884	0.815
<b>Perméabilité BBB</b>	-0.985	-0.856	-0.947
<b>Perméabilité du SNC</b>	-3.217	-4.028	-3.576

Les résultats du **tableau 13** montrent que:

- ✓ le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) est un paramètre pharmacocinétique permettant d'estimer la distribution des substances (médicaments) dans l'organisme.
- ✓ le **VDSS** pour l'acide ascorbique est inférieur 0.45 (log VDSS > 0.45) donc l'acide ascorbique est modérément distribué, par contre pour les autres composés ce paramètre est à -0.15 ( log VDSS < -0.15 ) ce qui signifie qu'ils sont bien distribués .
- ✓ **log BBB** pour les 3 composés AA, AA-NH<sub>2</sub>, AA -ONa traversent facilement la barrière hémato-encéphalique.

**Tableau.14** Prédiction de deux paramètres du Métabolisme (P450CYP Substrat et P450CYP inibitor) de l'acide ascorbique (AA), R=NH<sub>2</sub>,ONa)

<i>Nom du modèle</i>	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa
<b>Substrat CYP2D6</b>	Non	Non	Non
<b>Substrat CYP3A4</b>	Non	Non	Non
<b>Inhibiteur CYP2C19</b>	Non	Non	Non
<b>Inhibiteur CYP2C9</b>	Non	Non	Non
<b>Inhibiteur CYP2D6</b>	Non	Non	Non
<b>Inhibiteur CYP3A4</b>	Non	Non	Non

Les résultats **du tableau 14** montrent que:

- ✓ Les quatre composés pour les deux tests : P450CYP (substrat/inhibiteur) présentent une réponse négative (NON) ce qui signifie qu'ils présentent un bon métabolisme, ne génèrent pas des produits toxiques.

**Tableau.15** propriétés de deux paramètres de l'Excrétion de l'acide ascorbique (AA), R=NH<sub>2</sub>, ONa)

<i>Nom du modèle</i>	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa	Unité
<b>Liquidation totale(LT)</b>	0.631	0.676	1.448	<b>(logmg/min/Kg)</b>
<b>Substrat (OCT2 rénal)</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>

Les résultats du tableau 15 montrent que

- ✓ Liquidation totale (LT) : liée à la biodisponibilité et il est important pour déterminer les taux de dosage afin d'atteindre des concentrations à l'état d'équilibre.
- ✓ Substrat (**OCT2 rénal : protéine de transport**): transporteur de cations organiques 2 est un transporteur d'absorption rénale qui joue un rôle important.

**Tableau.16** Prédiction des paramètres (tests) de toxicité de l'acide ascorbique (AA),R=NH<sub>2</sub>,ONa)

<i>Nom du modèle</i>	AA	AA-NH <sub>2</sub>	AA-ONa	Unité
<b>AMES</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Max dose tolérée</b>	1.598	1.593	1.564	<b>(logmg/Kg/jour)</b>
<b>Inhibiteur HERG I</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Inhibiteur HERG II</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>

### Chapitre III: Résultats et discussion

<b>Toxicité LD50</b>	1.063	1.405	1.828	<b>(mol/kg)</b>
<b>Toxicité LOAEL</b>	3.186	2.695	2.775	<b>(logmg/kg_Pc/jour)</b>
<b>Hépatotoxicité</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Sensibilisation cutanée</b>	Non	Non	Non	<b>(oui/non)</b>
<b>Toxicité de T-pyriformis</b>	0.285	0.238	0.163	<b>(logug/l)</b>
<b>Toxicité de vairon</b>	4.386	4.201	3.209	<b>(logmM)</b>

Les résultats du **Tableau16** montrent que :

- ✓ **AMES**: le test **AMES** est largement utilisé pour évaluer le potentiel mutagène d'un composé à l'aide de bactéries .
- ✓ la dose maximale recommandée tolérée (**MRTD**) fournit une estimation du seuil de dose toxique des produits chimiques chez l'homme, les résultats montrent que le **MRTD** est très élevés dans les **3 composés (MRTD >0.477)** .
- ✓ l'inhibition des canaux potassiques codés par le **HERG** sont les principales causes de développement du syndrome du QT long acquis conduisant à une arythmie ventriculaire fatale, les résultats montrent que **les 3 composés** ne sont pas susceptibles d'être un inhibiteur de **HERG I et II**.
- ✓ **Hépatotoxicité**: un composé est classé comme hépatotoxique s'il présentait au moins un événement hépatique pathologique au physiologique fortement associé à une fonction hépatique normale perturbée.
- ✓ **Sensibilisation cutanée**: est un effet indésirable potentiel des produits appliqués par voie cutanée, les résultats montrent que **les 3 composés** ne sont pas susceptibles d'être associés à une sensibilisation cutanée.

Notre analyse indique que les molécules conçues (AA-NH<sub>2</sub>, AA-ONa) ne possèdent pas toutes les caractéristiques requises de ressemblance aux médicaments (Druglikeness), de biodisponibilité, d'accessibilité synthétique et d'ADMET. Néanmoins, les données dérivées de l'étude établie seront utilisées pour suggérer de nouvelles modifications afin de concevoir d'autres nouveaux analogues prometteurs.

#### Références Bibliographiques de chapitre 3:

- [1]Estelle, Schwartz. « Vitamine-C ». Québec à Chicoutimi, 2016.
- [2]Alicja Urbaniak, Marcin Molski, et Małgorzata Szeląg. « Quantum-Chemical Calculations of the Antioxidant Properties of Trans-p-Coumaric Acid and Trans-Sinapinic Acid ». Consulté le 15 avril 2022. <https://doi.org/10.12921/CMST.2012.18.02.117-128>.
- [3]Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G A, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ, Gaussian 09, Revision C.01; Gaussian: Wallingford, CT, 2009.
- [4]Marenich, Aleksandr V., Christopher J. Cramer, et Donald G. Truhlar. « Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions ». *The Journal of Physical Chemistry B* 113, n° 18 (7 mai 2009): 6378-96. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [5]«Assessment of the Performance of the M05-2X and M06-2X Exchange-Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules | *Journal of Chemical Theory and Computation* ». Consulté le 13 mai 2022. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ct800308k>.
- [6]OlexSys-software for working with small-molecule crystal structures-Oleg Dolomanov, Horst Puschmann, Judith Howard, Michael Bodensteiner, Florian Kleemiss, Georg Stammer, Aileen Congreve, Michael Seidl, et Florian Meurer. <https://www.olexsys.org/>.
- [7]Pires, Douglas E. V., Tom L. Blundell, et David B. Ascher. « PkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures ». *Journal of Medicinal Chemistry* 58, n° 9 (14 mai 2015): 4066-72. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- [8]Szabo, Attila, Attila Szabó, et Neil S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Macmillan, 1982.
- [9]Stéphanie LABOUILLE. « Etudes Théoriques de Nouvelles Réactions Organométalliques : de la Catalyse à l'Or à la Chimie des Lanthanides Divalents », 2012.
- [11]Société Chimique de France (SCF). « La surface d'énergie potentielle vue par les champs de forces - p37 - N°382-383 - L'Actualité Chimique, le journal de la SCF ». <https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/la-surface-denergie-potentielle-vue-par-les-champs-de-forces-p37-n382-383/>.
- [12]Pires, Douglas E. V., Tom L. Blundell, et David B. Ascher. « PkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures ». *Journal of Medicinal Chemistry* 58, n° 9 (14 mai 2015): 4066-72. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.

## **Conclusion Générale**

## Conclusion générale

---

Dans ce mémoire nous avons mené une comparaison de l'activité antioxydante de la vitamine C et ses dérivés conçus pour explorer la relation entre leurs propriétés antioxydantes et leur structures chimiques en utilisant la théorie de fonctionnelle de la densité DFT. Les calculs ont été effectués avec le programme GAUSSIAN 09 en phase gazeuse au niveau de la méthode M05-2X/6-31G(d,p) et en phase aqueuse (eau) avec le modèle de solvation SMD.

Dans la première partie thermodynamique, nous avons effectué un calcul et une analyse des contributions enthalpiques des différentes formes neutre, radicalaire, anionique afin de déduire les descripteurs thermochimiques qui correspondent aux mécanismes responsables de l'activité antioxydante.

Les résultats obtenus en phase gazeuse et aqueuse montrent que :

- Le mécanisme HAT est plus approprié que les mécanismes **SPLET** et **SET-PT** en **phase gazeuse**. Cependant en phase aqueuse, le mécanisme SPLET est le plus favorisé thermodynamiquement.
- Le pouvoir antioxydant des composés étudiés a été évalué par le descripteur **BDE** en phase gazeuse et par le descripteur **(PA+ETE)** en phase aqueuse.
- Les dérivés conçus AA-NH<sub>2</sub>, AA-ONa devraient être plus puissants dans les deux milieux apolaire (phase gazeuse) et polaire (phase aqueuse) et le même classement du pouvoir antioxydant est obtenue dans les deux environnements:



- La même tendance a été observée en remplaçant l'oxygène de l'acide ascorbique par **l'azote**.

Dans la deuxième partie cinétique :

Nous avons analysé l'aspect cinétique des réactions d'acide ascorbique AA et ses dérivés AA-NH<sub>2</sub>, AA-ONa conçus avec le radical hydroperoxyl HOO• dans la phase aqueuse (eau), les résultats ont montré que :

- le processus [AA-ONa+HOO•] est le plus favorisé cinétiquement.
- le composé AA-ONa est un bon piègeur du radical hydroperoxyl HOO• dans la phase aqueuse.
- les résultats obtenus dans la partie cinétique sont en bon accord avec les résultats thermodynamiques.

## Conclusion générale

---

Enfin, les propriétés druglikeness et ADMET ont été prédites en utilisant server **pkCSM**. Notre analyse indique que les molécules conçues (AA-NH<sub>2</sub>, AA-ONa) ne possèdent pas toutes les caractéristiques requises de ressemblance aux médicaments (Druglikeness), de biodisponibilité, d'accessibilité synthétique et d'ADMET. Néanmoins, les données dérivées de l'étude établie seront utilisées pour suggérer de nouvelles modifications afin de concevoir d'autres nouveaux analogues prometteurs.

Comme perspectives possibles de ce travail, nous envisageons de:

- ✓ réaliser une étude thermodynamique de l'acide ascorbique et ses dérivés en présence de l'hétéroatome (Oxygène dans la lactone) et en présence de l'azote comme un hétéroatome ( $\gamma$ -lactame).
- ✓ compléter l'étude cinétique par le calcul des enthalpies libres de réaction et les constantes de vitesse.
- ✓ faire une étude cinétique avec la **forme anionique** de l'acide ascorbique à **pH physiologique**.
- ✓ utiliser d'autres radicaux libres (oxygénés et azotés) pour l'étude cinétique.
- ✓ concevoir de nouveaux dérivés de l'acide ascorbique et l'étude de leurs aspects thermodynamique et cinétique.

## ملخص

في إطار هذا العمل , أجريت دراسة نظرية مقارنة بين نشاط مضادات الأكسدة للفيتامين جيم (حمض الأسكوربيك) ومشتقاته في المرحلة الغازية والمذيب القطبي (الماء) وقد أجريت حسابات DFT باستخدام منهجية M05-2X ونموذج مذيبات SMD مع المجموعة الأساسية 6-31G+(d,P) باستخدام برنامج Gaussian 09.

النتائج التي تم الحصول عليها أظهرت ان :

- آلية HAT المفضلة ديناميكياً في الطور الغازي ، من ناحية أخرى ، فإن آلية SPLET هي الأكثر تفضيلاً في الماء.
- المشتقات المصممة لها نشاط مضاد للأكسدة أفضل من فيتامين سي.
- أظهر حساب المحتوى الحراري الحر للتنشيط حيث أظهر تحليل سطح الطاقة الكامنة (PES) أن المركب AA-ONa لديه أكبر قدرة على حبس جذور HOO. الكلمات الرئيسية: نشاط مضاد للأكسدة، آليات (HAT)، (SPLET)، (SET-PT)، مؤشرات التفاعل، DFT

## Résumé

Dans le cadre de ce travail, une étude théorique comparative a été menée entre l'activité antioxydante de la vitamine C (acide ascorbique) et ses dérivés dans la phase gazeuse et dans le solvant polaire (eau). Les calculs DFT ont été effectués en utilisant la méthode M05-2X et le modèle de solvation SMD avec l'ensemble de base 6-31G+(d,p) à l'aide du programme Gaussian 09.

Les résultats obtenus ont montré que :

- Le mécanisme HAT favorisé thermodynamiquement en phase gazeuse par contre le mécanisme SPLET est le plus favorisé dans l'eau.
- les dérivés conçus ont une activité antioxydante meilleure que celle de la vitamine C.
- Le calcul des enthalpies libres d'activation et les constantes de vitesse ainsi que l'analyse de la surface d'énergie potentielle (PES) ont montré que le composé AA-ONa possède la plus grande capacité à piéger le radical HOO<sup>•</sup>.

**Mots-clés** : activité antioxydante , mécanismes (HAT ,SPLET,SET-PT) , descripteurs , DFT.

## Abstract

In the framework of this work, a comparative theoretical study was conducted between the antioxidant activity of the vitamin C (ascorbic acid) and its designed derivatives in the gas phase and in polar solvent (water). DFT calculations were performed using the M05-2X method and the SMD solvation model with 6-31G+(d,p) base set using the Gaussian 09 program. The obtained results showed that:

- the thermodynamically favored HAT mechanism in the gas phase, on the other hand, the SPLET mechanism is the most favored in water.
- the designed derivatives have better antioxidant activity than vitamin C.
- The calculation of the free enthalpies of activation as the analysis of the potential energy surface (PES) showed that the compound AA-ONa has the greatest capacity to trap the HOO radical. .

**Keywords**: antioxidant activity, mechanisms (HAT , SPLET , SET-PT) , descriptors , DFT.