



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID DE TLEMCCEN
FACULTE DES SCIENCES - DEPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE

Présentée à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT LMD

Spécialité : Chimie

Option : Chimie Théorique et computationnelle

Par :

M^{me} MANSOURI Hadjer

Sur le Thème :

**RATIONALISATION ET PREDICTION DE L'ACTIVITE
ANTIOXYANTE ET ANTIRADICALAIRE A L'AIDE DES
METHODES QUANTO-CHIMIQUES**

Soutenu publiquement le 14/06/2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

M ^r DIB Mohammed El Amine	Professeur	Université A. Belkaïd de Tlemcen	Président
M ^r MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université A. Belkaïd de Tlemcen	Directeur de thèse
M ^r BOUYACOUB Abdellatif	Professeur	Université Oran 1 Ahmed Ben Bella	Examineur
M ^r TCHOUAR Nouredine	Professeur	U. S. T. Oran Mohamed Boudiaf	Examineur
M ^{me} BENCHOUK Wafaa	MCA	Université A. Belkaïd de Tlemcen	Examinatrice

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M),
Facultés des Sciences, BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

« It is the theory that decides what can be observed »

Albert Einstein

Je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents

A ma belle-mère

A mon mari et à ma fille

A mon frère et à ma belle-sœur

A mes nièces et neveux

A toute ma famille

A mes enseignants

A mes collègues

A mes chers ami(e)s

A tous ceux qui me sont chers

000 Remerciements 000

Avant toute chose, je tiens à remercier **Allah le Tout-Puissant** de m'avoir donné la force, la volonté et le courage d'achever le travail de cette thèse.

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M (Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen). Je tiens à remercier la directrice du laboratoire, Professeur **Latifa NEGADI**, de m'avoir autorisé à travailler dans ce laboratoire.

Le présent travail a été supervisé et dirigé par Monsieur **Sidi Mohamed MEKELLECHE**, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen. Je tiens à le remercier sincèrement pour m'avoir guidé dans la réalisation de ce travail ainsi que pour ses orientations et ses précieux conseils.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur **Mohammed El Amine DIB**, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

J'adresse mes vifs remerciements également à Monsieur **Abdellatif BOUYACOUB**, Professeur à l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella et à Monsieur **Noureddine TCHOUAR**, Professeur à l'Université UST-Oran Mohamed Boudiaf pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury. Mes sincères remerciements vont également à Madame **Wafaa BENCHOUK**, Maître de Conférence classe A à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

J'adresse mes vifs remerciements à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation et à tous mes collègues du laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire » et à tous mes amis(es) pour leur soutien moral.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Liste des figures	X
Liste des tableaux	XI
Liste des sigles et acronymes.....	XII
INTRODUCTION GENERALE.....	01
Références bibliographiques.....	06
 CHAPITRE I : GENERALITES SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE	
I. Introduction.....	09
II. Stress oxydatif	10
III. Les radicaux libres.....	10
III.1. Origine de la formation des radicaux libres.....	11
III.2. Source de radicaux libres	11
III.3. Les différents types des espèces réactives.....	12
III.4. Dommages provoqués par les radicaux libres.....	13
III.4.1. Peroxydation lipidique	14
III.4.2. Oxydation de l'ADN	15
III.4.3. Oxydation des protéines	15
IV. Stratégies pour réduire le stress oxydatif.....	16
V. Les antioxydants	17
V.1. Source des antioxydants	18
V.2. Caractéristiques de l'antioxydant idéal.....	23
VI. Les stratégies d'évaluation expérimentale de l'activité antioxydante.....	24
VII. Les stratégies d'évaluation computationnelle de l'activité antioxydante.....	26
VII.1. Méthodes basées sur la thermochimie.....	26
VII.2. Méthodes basées sur la cinétique	29
VIII. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques.....	30
Références bibliographiques	32

CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

I. Les méthodes de la chimie quantique.....	36
I.1. Equation de Schrödinger.....	36
I.2. Méthode de Hartree-Fock-Roothan.....	36
I.2.1. Approximation du champ moyen de Hartree.....	36
I.2.2. Méthode de Hartree-Fock.....	37
I.2.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	38
I.2.4. Défauts de la méthode HFR (Hartree-Fock-Roothaan).....	39
I.3. Théorie de la Fonctionnelle de Densité (DFT).....	40
I.3.1. Fondement de la théorie DFT.....	40
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham.....	41
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA.....	43
I.3.4. Approximation de la densité de spin locale LSDA.....	44
I.3.5. Approximation du gradient généralisé (GGA).....	45
I.3.6. Approximation méta-GGA.....	45
I.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP.....	46
I.3.8. Les fonctionnelles du Minnesota.....	46
I.4 Bases d'orbitales atomiques	47
I.4.1. Base minimale STO-3G.....	48
I.4.2. Bases de Pople N-MLG (split valence).....	49
I.5. Les Méthodes de solvatation	50
I.5.1 Processus SCRF.....	50
I.5.2 Modèle PCM.....	52
I.5.3 Modèle SMD	52
II. Les méthodes de la thermodynamique statistique	53
II.1 La distribution de Boltzmann	54
II.2 La fonction de partition.....	54
II.3. Grandeurs thermodynamiques.....	55
II.3.1. Energie interne	55
II.3.2. Entropie statistique.....	56
II.3.3 Enthalpie.....	56

Sommaire

II.3.4 Energie libre de Gibbs.....	56
II.4. Contribution des différents mouvements à la fonction de partition.....	56
III. Théorie de l'état de transition.....	61
II.1. Introduction.....	61
II.2. Effet Tunnel.....	62
Références bibliographiques	64

CHAPITRE III : APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

APPLICATION 1: Étude de la possibilité de piégeage des radicaux libres oxygénés et azotés par la curcumine en milieux lipidique et aqueux

1. Introduction.....	67
2. Propriétés physico-chimiques de la curcumine.....	70
3. Propriétés thérapeutiques de la curcumine.....	73
4. Les espèces réactives oxygénées (ROS) et azotées (RNS).....	74
5. Recherche bibliographique sur l'activité antioxydante de la curcumine.....	76
6. Objectif du travail.....	80
7. Méthodologie de calcul.....	80
8. Résultats et discussions.....	84
8.1. Conformations de la curcumine.....	84
8.2. Etude de l'équilibre tautomère céto-énolique de la curcumine.....	86
8.3. Détermination du site responsable de l'attaque radicalaire.....	87
8.4. Piégeage des radicaux libres $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OOH}$, $\cdot\text{NO}$ et $\cdot\text{NO}_2$ par la curcumine.....	88
9. Conclusion.....	94
Références bibliographiques	96

APPLICATION 2: Étude théorique de l'activité antioxydante des acides hydroxycinnamiques (HCA) vis-à-vis du radical DPPH dans les solvants polaires et non polaire.

1. Introduction.....	100
2. Considérations théoriques et méthodologie de calculs.....	104
3. Résultats et discussion.....	109
3.1. Structures moléculaires et géométries.....	109
3.2. Enthalpies standard de l'atome d'hydrogène H^\bullet , du proton H^+ et de l'électron e^- en phase gazeuse et dans les solvants (éthanoate de pentyle, éthanol, eau)	111
3.3. Évaluation théorique de l'activité antioxydante des HCA étudiés.....	112

Sommaire

3.4. Conception <i>in Silico</i> des dérivés HCA plus puissants que les HCA conventionnels.....	114
3.5 Stabilité des radicaux phénoxy HCAO*	117
4. Conclusion.....	120
Références bibliographiques	121

APPLICATION 3: Etude computationnelle des réactions entre les dérivés de la déhydrozingérone et le radical hydroperoxylo HOO* en milieux aqueux et lipidique

1. Introduction.....	125
2. Bibliographie sur l'activité antioxydante de la déhydrozingérone.....	127
3. Méthodologie de calcul.....	129
4. Résultats et discussion.....	133
4.1. Etude thermodynamique.....	133
4.1.1 Energies libre de réaction.....	133
4.1.2 Calcul des enthalpies de dissociation des liaisons (BDE).....	135
4.1.3 Distributions de densité de spin.....	136
4.2. Étude cinétique.....	137
4.2.1. Evaluation de la capacité de piégeage du radical HOO* par les dérivés DHZ en phase gazeuse.....	142
4.2.2. Evaluation de la capacité de piégeage du radical HOO* par les dérivés DHZ dans les solvants éthanoate de pentyle et eau.....	142
4.3 Propriétés pharmacocinétiques des dérivés DHZ étudiés.....	143
5. Conclusion.....	144
Références bibliographiques	146

APPLICATION 4: Etude de l'activité antiradicalaire des caroténoïdes à l'aide des indices globaux de réactivité

1. Introduction	151
3. Propriétés physico-chimiques des caroténoïdes.....	153
3. Les effets thérapeutiques des caroténoïdes.....	153
4. Objectif du travail.....	154
5. Activité antiradicalaire.....	156
5.1. Modèle A.....	158
5.2. Modèle B.....	159
6. Résultats et discussion.....	160

Sommaire

6.1. Calcul des énergies d'ionisation et des affinités électroniques.....	161
6.2. Calcul des indices globaux de réactivité (modèles A et B).....	161
6.2.1. Classement selon le pouvoir électro-donneur ω^- et pouvoir nucléophile N.....	161
6.2.2. Classement selon le pouvoir électro-accepteur ω^+ et le pouvoir électrophile ω	162
6.2.3. Classement selon le pouvoir antiradicalaire (pouvoir donneur-accepteur DAP, pouvoir nucléophile-électrophile NEP).....	162
7. Conclusion.....	163
Références bibliographiques	164
CONCLUSION GENERALE.....	166

Liste des figures

Schéma 1.	Illustration du stress oxydatif	01
Schéma 2.	Antioxydants primaires et secondaires	02
Schéma I.1.	Schéma illustrant le déséquilibre déclenchant le stress oxydatif	09
Schéma I.2.	Schéma illustrant la formation des radicaux libres au sein de la mitochondrie	10
Figure I.1.	Les principales sources exogènes des radicaux libres	11
Schéma I.3.	Origine des différentes espèces réactives	12
Schéma I.4.	Lésions sur l'ADN induits par les radicaux libres	14
Schéma I.5.	Oxydation des protéines conduit à des modifications des chaînes latérales des acides aminés	14
Schéma I.6.	Les sources naturels et synthétiques des antioxydants	17
Figure I.2.	Structures des différents caroténoïdes	20
Figure I.3.	Les analogues naturels de la curcumine	21
Schéma I.7.	Le principe de l'analyse expérimentale de l'activité antioxydante du DPPH	23
Schéma I.8.	La réaction d'oxydation de l'ABTS et la formation du ABTS ^{•+}	24
Schéma I.9	Mécanisme réactionnel du complexe Fe(III)-TPTZ et l'antioxydant (AH) lors du test FRAP	24
Schéma I.10	Les règles de cinq de Lipinski et Veber	29
Schéma II.1	Modèles de solvatation explicite et implicite	49
Schéma II.2	(a) un soluté placé dans une cavité sphérique. (b) un soluté placé dans une cavité formée en rassemblant les sphères atomiques de rayons de van der Waals. (c) un soluté placé dans une cavité formée par la surface accessible au solvant.	49
Schéma II.3	Représentation schématique du processus de solvatation	50
Figure II.1.	Découpage de la surface d'une cavité en un ensemble de tesserae	51
Figure II.2.	Illustration schématique du chemin de la réaction	60
Figure II.3.	Illustration schématique expliquant l'effet Tunnel	61
Figure III.1.1	La plante de <i>Curcuma longa</i> L ainsi que le rhizome	67
Figure III.1.2	Structures chimiques des principaux curcuminoïde	69
Figure III.1.3	L'équilibre tautomère de la curcumine dans des conditions physiologiques	70
Figure III.1.4	Les valeurs des pK _a de la curcumine donnée dans la littérature (rouge) et calculée avec le programme ACD (bleu)	71
Schéma III.1.1	Représentation schématique montrant l'instabilité du radical libre	74
Figure III.1.5	Les constantes d'acidités expérimentales de la curcumine	80
Schéma III.1.2	Structures des quatre conformères de la curcumine (Cur I-Cur IV). Les énergies libres relatives de Gibbs (kcal.mol ⁻¹) des quatre	84

Liste des figures

	conformères obtenus au niveau de théorie M05-2X/6-31+G(d,p) en phase gazeuse données par rapport à celle de Cur I.	
Figure III.1.6	Structures des formes tautomères de la curcumine optimisées au niveau M05-2X/6-31+G(d,p)	85
Figure III.1.7	Les différents sites étudiés pour l'attaque radicalaire	86
Figure III.1.8	Représentation schématique des réactions endergonique et exergonique	88
Schéma III.2.1	Structures chimiques des dérivés d'acides hydroxy-cinnamiques naturels	100
Schéma III.2.2	Le principe de l'analyse expérimentale de RSA du DPPH	102
Schéma III.2.3	Représentation schématique des mécanismes (i) HAT, (ii) SPLET et (iii) SET-PT	107
Schéma III.2.4	Structures chimiques des acides hydroxy-cinnamiques conçus	113
Figure III.2.1	Distributions de densité de spin des dérivés HCA testés et conçus en phase gazeuse	118
Figure III.3.1	La plante de Zingiber officinale ainsi que le rhizome	125
Schéma III.3.1	Structures moléculaires des dérivés du DHZ étudiés	127
Schéma III.3.2	(a) Structure DHZ0 aux rayons X ; (b) Superposition atome par atome des structures expérimentale et optimisée de DHZ0 (phase gazeuse), (RMS = 0,199 Å).	128
Schéma III.3.3	Histogramme des valeurs de BDE calculées (kcal.mol ⁻¹)	134
Figure III.3.2	Distributions de densité de spin des radicaux DHZ en phase gazeuse	135
Figure III.3.3	Structures optimisées des états de transition des réactions entre les dérivés DHZ et le radical HOO• en (a) phase gazeuse, (b) éthanoate de pentyle, (c) eau.	139
Figure III.4.1	Variété de couleurs des caroténoïdes	151
Figure III.4.2	Structures de base des caroténoïdes et des groupes terminaux	151
Figure III.4.3	Structure chimique du phytoène (incolore)	154
Figure III.4.4	Structure chimique du ζ-Carotène (jaune pâle)	154
Figure III.4.5	Structure chimique du lycopène (rouge)	155
Schéma III.4.1	Diagramme énergétique illustrant le principe de l'approximation adiabatique et verticale	157
Schéma III.4.2	Histogrammes des indices ω-, N pour les trois systèmes caroténoïdes	161
Schéma III.4.3	Histogrammes des indices ω+, ω pour les trois systèmes caroténoïdes	161
Schéma III.4.4	Histogrammes des indices DAP, NEP pour les trois systèmes caroténoïdes	162

Liste des tableaux

Tableau I.1.	Exemples d'espèces réactives	11
Tableau III.1.1	Calculs des énergies libres relatives ainsi que les contributions de populations pour les conformères (Cur I-IV)	83
Tableau III.1.2	Energie libre G en (u.a) les énergies libre relatives de Gibbs (ΔG) (kcal.mol ⁻¹) et les populations à 298.15K avec la méthode B3LYP	85
Tableau III.1.3	Energie libre G en (u.a) les énergies libre relatives de Gibbs (ΔG) (kcal.mol ⁻¹) et les populations à 298.15K avec la méthode M05-2X	86
Tableau III.1.4	Les valeurs de BDE a 298.15K en (kcal.mol ⁻¹) dans la phase gazeuse ainsi qu'en solution calculé avec la méthode M05-2X/6-31+G(d,p)	87
Tableau III.1.5	Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) (kcal.mol ⁻¹) de la réaction de piégeage Cur + HO [•]	89
Tableau III.1.6	Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) (kcal.mol ⁻¹) de la réaction de piégeage Cur + HOO [•]	90
Tableau III.1.7	Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) (kcal.mol ⁻¹) de la réaction de piégeage Cur + [•] NO	91
Tableau III.1.8	Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) (kcal.mol ⁻¹) de la réaction de piégeage Cur + [•] NO ₂	92
Tableau III.2.1	Données expérimentales de l'activité de piégeage des radicaux DPPH par les dérivés des HCA (CA, FA, SA, p-CA) dans l'éthanol	103
Tableau III.2.2	Structures géométriques optimisées des dérivés de HCA (CA, FA, SA, p-CA) en phase gazeuse.	109
Tableau III.2.3	Enthalpies de solvatation standard (en kJ.mol ⁻¹) de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron en phase gazeuse et dans les solvants polaires et non polaires	110
Tableau III.2.4a	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, p-CA) en phase gazeuse	111
Tableau III.2.4b	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, p-CA) dans l'éthanoate de pentyle	111
Tableau III.2.4c	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, p-CA) dans l'éthanol	111
Tableau III.2.4d	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, p-CA) dans l'eau	112
Tableau III.2.5	Structures géométriques optimisées des dérivés HCA conçus (HCA5-7) en phase gazeuse	114
Tableau III.2.6a	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) en phase gazeuse	115
Tableau III.2.6b	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'éthanoate de pentyle	115
Tableau III.2.6c	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'éthanol	115
Tableau III.2.6d	Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol ⁻¹) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'eau	115

Liste des tableaux

Tableau III.2.7	Valeurs des densités de spin sur l'atome O de quelques espèces oxygénées réactives ROS	117
Tableau III.3.1	Les proportions des formes neutre et anionique des dérivés de DHZ0 à pH physiologique	130
Tableau III.3.2	Energies libres de Réaction (ΔG_r) (en kcal.mol ⁻¹) en phase gazeuse, éthanoate de pentyle et eau	133
Tableau III.3.3	Valeurs de BDE calculées (kcal.mol ⁻¹) au niveau M06-2X/6-311+G(d,p)	134
Tableau III.3.4	Distribution de la densité de spin sur l'atome d'oxygène des radicaux DHZ	136
Tableau III.3.5	Les contributions enthalpique et entropiques, énergies libres d'activation (en kcal.mol ⁻¹), constantes de vitesse k_{TST} (en M ⁻¹ .S ⁻¹), fréquences imaginaires $\omega\#$ (en cm ⁻¹), coefficients de transmission χ , constantes de vitesse corrigées $k_{TST/W}$ (en M ⁻¹ .S ⁻¹) et constantes de vitesse relative k_{rel}	140
Tableau III.3.6	Paramètres de pharmacocinétiques des dérivés conçus par DHZ	143
Tableau III.4.1	Energies d'ionisation et affinités électroniques (en eV) calculées avec les méthodes 1-3	160
Tableau III.4.2	Indices globaux de réactivité (en eV) calculés avec les modèles A et B	160

Liste des sigles et acronymes

A	Electron Affinity
Antiox	Antioxydant
ABTS^{•+}	Radical cation dérivé de l'acide 2,2'-azino-bis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique
ArOH	Antioxydant phénolique
ArO[•]	Radical Aryloxy
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BDE	Bond Dissociation Enthalpy
BHA	Butylated hydroxyanisole
BHT	Butylated hydroxytoluène
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
CAR	Caroténoïdes
CAT	Catalase
CUR	Curcuminoïde
DAP	Donor-Acceptor Power
DHZ	Dehydrozingerone
DFT	Density Functional Theory
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EP	Ethanoate de pentyle
ETE	Electron Transfer Enthalpy
FRAP	Ferric Reducing Antioxydant Potential
GPx	Glutathione Peroxydase
GTO	Gaussian Type Orbital
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HBA	Hydrogen Bond Acceptor
HBD	Hydrogen Bond Donor
HCA	Hydroxycinnamic Acid
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
I	Ionization Energy
IP	Ionization Potential
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation

Liste des sigles et acronymes

LH	Lipides
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
LYP	Lee-Yang-Parr
NEP	Nucleophilic-Electrophilic Power
NRB	Number of rotatable bonds
OA	Orbitale Atomique
ORAC	Oxygen radical absorbance capacity
OM	Orbitale Moléculaire
PA	Proton Affinity
PCM	Continuum Polarized Model
PDE	Proton Dissociation Enthalpie
Q10	Cofacteurs enzymatiques
R[•]	Radical libre
RAF	Radical Adduct Formation
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
RCS	Reactive Carbonyl Species
RSS	Reactive Sulfur Species
SCF	Self Consistent Field
SCRf	Self-Consistent Reaction Field
SET	Single Electron Transfer
SET-PT	Single Electron Transfer followed by Proton Transfer
SMD	Solvation Model based on Density
SOD	Superoxide dismutase
SPLET	Sequential Proton Loss Electron Transfer
STO	Slater Type Orbital
TRAP	Total Radical Trapping Antioxidant Parameter
TS	Transition State
TST	Transition State Theory

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

Le stress oxydatif est à l'origine de plusieurs maladies comme le cancer, les maladies cardio-vasculaires et les maladies neuro-dégénératives [1]. Ce phénomène est causé par différentes sources tels que les rayonnements UV, la pollution, les pesticides, les métaux toxiques, le tabagisme, le stress et certains médicaments,... [2]. Le stress oxydatif est le résultat d'un déséquilibre chimique entre la surproduction des espèces oxydantes (radicaux libres) et les défenses antioxydantes cellulaires [3] (**Schéma 1**).

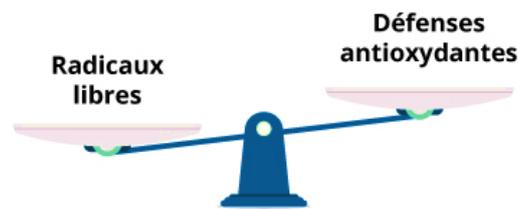


Schéma 1. Illustration du stress oxydatif

Les radicaux libres, qui sont des espèces chimiques instables et réactives, existent en plusieurs catégories. On peut citer, entre autres, les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces réactives de l'azote (RNS), les espèces réactives du carbone (RCS) et les espèces réactives de soufre (RSS)[4]. Il est important de noter qu'au cours du fonctionnement normal des cellules, notamment au niveau de la mitochondrie, l'oxygène est à l'origine de la formation de plusieurs espèces réactives de l'oxygène et en particulier l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui joue le rôle du précurseur pour la formation de la plupart des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme le radical hydroxyle (HO^{\cdot}), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroperoxyde (HOO^{\cdot}) [5]. Ces espèces réactives engendrent des dommages oxydants au niveau des biomolécules comme l'ADN, les lipides, les glucides et les protéines. Ces dommages et altérations peuvent perturber considérablement le bon fonctionnement physiologique du corps humain [6].

Le stress oxydatif peut être réduit par les antioxydants qui jouent un rôle primordial dans la neutralisation et le piégeage des radicaux libres. Les antioxydants présents dans l'alimentation sont capables de contrôler l'oxydation en empêchant la formation des

Introduction Générale

radicaux libres [7]. Pour cette raison, un régime alimentaire riche en légumes et fruits est fortement recommandé pour la réduction des maladies associées au stress oxydatif.

Il existe deux catégories d'antioxydants (*Schéma 2*) :

- ✓ Les antioxydants endogènes (antioxydants primaires) qui incluent les enzymes antioxydantes produites par notre organisme et qui catalysent les réactions d'élimination des radicaux libres.
- ✓ les antioxydants exogènes (antioxydants secondaires) issus de l'alimentation tels que l'acide ascorbique (vitamine C), le α -tocophérol (vitamine E), les flavonoïdes, les anthocyanes, les curcuminoïdes et les caroténoïdes, ...etc [8].

Ces antioxydants endogènes et exogènes sont capables de fonctionner de manière interactive et synergique pour neutraliser les radicaux libres et empêcher les réactions d'oxydation [9].

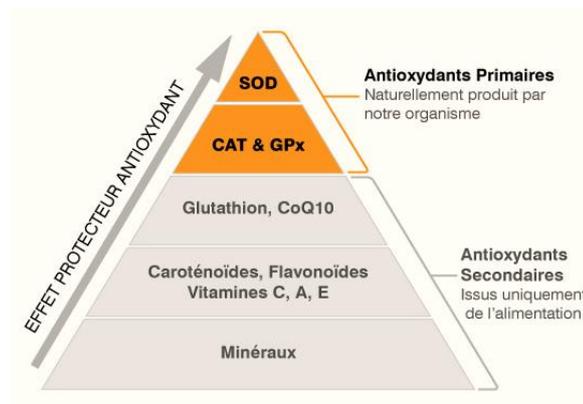


Schéma 2. Antioxydants primaires et secondaires

Les principales caractéristiques des antioxydants idéaux sont [10] :

- ✓ **Non toxicité** : L'antioxydant doit être non toxique avant et après que l'activité antioxydante a lieu. De plus, on doit être au courant des interactions qu'il peut avoir les autres médicaments.
- ✓ **Disponibilité** : L'antioxydant doit être disponible en cas de besoin, soit dans le régime alimentaire ou sous forme de complément alimentaire.

- ✓ ***Localisation et concentration*** : Un antioxydant efficace doit être omniprésent avec des quantités adéquates dans les cellules car la plupart des radicaux libres ont des demi-vies courtes dans les systèmes biologiques en raison de leur grande réactivité.
- ✓ ***Polyvalence*** : Un bon antioxydant doit être capable de réagir avec différents radicaux libres présents dans les systèmes biologiques.
- ✓ ***Rapidité des réactions*** : Pour protéger efficacement les cibles biologiques, les antioxydants doivent réagir plus vite que les molécules à protéger.
- ✓ ***Pénétration et transport*** : Un bon antioxydant doit être capable de franchir les barrières physiologiques pour être transporté rapidement dans les cellules. Par conséquent, la taille de l'antioxydant est importante et elle doit être optimale pour faciliter le transport à travers les membranes cellulaires. De plus, les propriétés amphiphiles (hydrophiles et lipophiles) des antioxydants sont particulièrement souhaitables.
- ✓ ***Régénération*** : Les antioxydants qui ont physiologiquement des mécanismes de régénération de leur forme originale sont particulièrement efficaces pour réduire le stress oxydatif.
- ✓ ***Perte minimale*** : Les antioxydants idéaux doivent avoir une perte minimale pour être réabsorbés après filtration par les reins. En effet, des pertes urinaires importantes peuvent causer des demi-vies très courtes de ces antioxydants.

Les réactions impliquées dans l'activité antioxydante des composés chimiques se déroulent dans des environnements très complexes. Cette complexité découle du grand nombre d'espèces présentes dans les milieux biologiques qui peuvent être impliquées dans différentes réactions chimiques simultanées et compétitives. Il est également important de noter que différents radicaux ne réagissent pas nécessairement par le même mécanisme et que la polarité et le pH du milieu influent considérablement sur l'activité antioxydante. Par conséquent, différentes approches expérimentales et théoriques sont actuellement utilisées pour l'élucidation des mécanismes réactionnels impliqués dans cette activité. Parmi les techniques d'évaluation expérimentale de l'activité antioxydante, on peut citer les méthodes DPPH, ABTS, FRAP, ORAC, TRAP, etc.

Il existe également de nombreuses stratégies computationnelles qui peuvent être utilisées pour analyser et prédire l'activité antioxydante des composés chimiques. Elles sont regroupées en trois catégories :

- *Méthodes basées sur la thermochimie* : ces méthodes permettent de calculer les descripteurs thermochimiques (BDE, PA, IP, ETE, PDE) correspondants aux différents mécanismes associés à l'activité antioxydants et antiradicalaire tels que [11, 12] :
 - ✓ Le mécanisme HAT (transfert de l'atome d'hydrogène).
 - ✓ Le mécanisme SPLET (Perte du proton suivie du transfert d'électron).
 - ✓ Le mécanisme SET-PT (transfert d'électron suivi par le transfert du proton).
 - ✓ Le mécanisme RAF (formation d'adduits radicalaires).
 - ✓ Le mécanisme SET (transfert d'un seul électron).
- *Méthodes basées sur la cinétique* : les approches cinétiques sont incluses en calculant les barrières réactionnelles ainsi que les constantes de vitesse en tenant compte ou en négligeant l'effet tunnel.
- *Méthodes basées sur la thermochimie et la cinétique*.

L'objectif du travail présenté dans cette thèse est de mener une étude computationnelle pour :

- i) L'analyse de l'activité antioxydante des curcuminoïdes (curcumine, demi-curcumine, acides hydroxy-cinnamiques) dans les milieux lipidique et aqueux. L'étude théorique a été effectuée afin de rationaliser les données expérimentales disponibles et de concevoir de nouveaux dérivés plus puissants que ceux connus expérimentalement.
- ii) L'analyse de l'activité antiradicalaire des caroténoïdes afin d'expliquer les constatations expérimentales qui stipulent que les pigments de couleur rouge (par exemple le lycopène) ont un pouvoir antiradicalaire plus puissant que les pigments de couleur jaune (le ζ -Carotène) et incolore (le phytoène).

Le manuscrit de cette thèse est divisé en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous avons présenté des généralités sur le stress oxydatif et sur les activités antioxydante et antiradicalaire. Les sources majeures des radicaux libres, les systèmes de défense antioxydante ainsi que les méthodes de prévention du stress oxydatif [13–16] sont présentés dans le même chapitre.
- Le second chapitre est consacré aux méthodes quanta-chimiques et la présentation succincte des bases d'orbitales atomiques, de la thermodynamique statistique, de la théorie de l'état de transition et des modèles implicites de solvatation.
- Dans le troisième chapitre, nous avons présenté et discuté les résultats obtenus dans le présent travail :
 1. Étude théorique de la possibilité de piégeage des radicaux libres oxygénés ($\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OOH}$) et azotés ($\cdot\text{NO}$, $\cdot\text{NO}_2$) par la curcumine en milieux lipidique et aqueux [17–19].
 2. Étude théorique de l'activité antioxydante des acides hydroxy-cinnamiques (acide caféique CA, acide férulique FA, acide sinapique SA, acide *p*-coumarique, pCA) vis-à-vis du radical DPPH dans les solvants polaires et non polaires [20–23].
 3. Étude théorique des réactions entre les dérivés de la déhydrozingérone (demi-curcumine) et le radical hydroperoxyde $\text{HOO}\cdot$ en milieux lipidique et aqueux [24–26].
 4. Étude de l'activité antiradicalaire des caroténoïdes (le phytoène, le ζ -Carotène et le lycopène) à l'aide des indices globaux de réactivité [27, 28].

Pour mener notre travail, nous avons utilisé les méthodes DFT méta-hybrides les plus appropriées (M05-2X, M06-2X) pour le calcul des énergies libres de réaction (ΔG_r), des descripteurs thermo-chimiques (enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène BDE, affinité protonique PA, potentiel d'ionisation IP, enthalpie de transfert de l'électron ETE,

Introduction Générale

enthalpie de dissociation du proton PDE), des densités de spin atomiques et des constantes de vitesse. Les calculs ont été effectués en phase gazeuse et en solution dans des milieux de différentes polarités, en l'occurrence, l'éthanoate de pentyle pour simuler le milieu lipidique, l'éthanol et également dans l'eau pour simuler le sérum sanguin.

La conclusion générale et les perspectives de ce travail sont données à la fin de ce manuscrit.

Références bibliographiques :

- [1] Shinde, A.; Ganu, J.; Naik, P. Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *J Dent Allied Sci*, **2012**, 1 (2), 63. <https://doi.org/10.4103/2277-4696.159144>.
- [2] Yashin, A.; Yashin, Y.; Wang, J.; Nemzer, B. Antioxidant and Antiradical Activity of Coffee. *Antioxidants*, **2013**, 2 (4), 230–245. <https://doi.org/10.3390/antiox2040230>.
- [3] Pizzino, G.; Irrera, N.; Cucinotta, M.; Pallio, G.; Mannino, F.; Arcoraci, V.; Squadrito, F.; Altavilla, D.; Bitto, A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- [4] Lü, J.-M.; Lin, P. H.; Yao, Q.; Chen, C. Chemical and Molecular Mechanisms of Antioxidants: Experimental Approaches and Model Systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **2010**, 14 (4), 840–860. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x>.
- [5] Turrens, J. F. Mitochondrial Formation of Reactive Oxygen Species. *The Journal of Physiology*, **2003**, 552 (2), 335–344. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>.
- [6] Dröge, W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*, **2002**, 82 (1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>.
- [7] Tan, B. L.; Norhaizan, M. E.; Liew, W.-P.-P.; Sulaiman Rahman, H. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front. Pharmacol.*, **2018**, 9, 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>.
- [8] R. Dias, T.; Martin-Hidalgo, D.; M. Silva, B.; F. Oliveira, P.; G. Alves, M. Endogenous and Exogenous Antioxidants As a Tool to Ameliorate Male Infertility Induced by Reactive Oxygen Species. *Antioxidants & Redox Signaling*, **2020**, 33 (11), 767–785. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7977>.
- [9] Aguilar, T. A. F.; Navarro, B. C. H.; Pérez, J. A. M. Endogenous Antioxidants: A Review of Their Role in Oxidative Stress. In *A Master Regulator of Oxidative Stress - The Transcription Factor Nrf2*, **2016**. <https://doi.org/10.5772/65715>.
- [10] Galano, A. Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59 (4). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i4.81>.
- [11] Estévez, L.; Mosquera, R. A. Molecular Structure and Antioxidant Properties of Delphinidin. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112 (42), 10614–10623. <https://doi.org/10.1021/jp8043237>.
- [12] Shang, Y.; Zhou, H.; Li, X.; Zhou, J.; Chen, K. Theoretical Studies on the Antioxidant Activity of Viniferifuran. *New J. Chem.*, **2019**, 43 (39), 15736–15742. <https://doi.org/10.1039/C9NJ02735A>.
- [13] Guignard, R. Application de la Chimie Radicalaire des Xanthates à la Synthèse de Composés Biologiquement Actifs Possédant un Noyau Aromatique. **2014**, 409.
- [14] Sies, H. Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application. *The American Journal of Medicine*, **1991**, 91 (3), S31–S38. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90281-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90281-2).
- [15] Sayre, L. M.; Perry, G.; Smith, M. A. Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.*, **2008**, 21 (1), 172–188. <https://doi.org/10.1021/tx700210j>.

- [16] Sayre, L.; Smith, M.; Perry, G. Chemistry and Biochemistry of Oxidative Stress in Neurodegenerative Disease. *CMC*, **2001**, *8* (7), 721–738.
<https://doi.org/10.2174/0929867013372922>.
- [17] Anjomshoa, S.; Namazian, M.; Noorbala, M. R. Is Curcumin a Good Scavenger of Reactive Oxygen Species? A Computational Investigation. *Theor Chem Acc*, **2017**, *136* (9), 103.
<https://doi.org/10.1007/s00214-017-2128-5>.
- [18] Sun, Y.-M.; Wang, R.-X.; Yuan, S.-L.; Lin, X.-J.; Liu, C.-B. Theoretical Study on the Antioxidant Activity of Curcumin. *Chin. J. Chem.*, **2010**, *22* (8), 827–830.
<https://doi.org/10.1002/cjoc.20040220812>.
- [19] Feng, J.-Y.; Liu, Z.-Q. Phenolic and Enolic Hydroxyl Groups in Curcumin: Which Plays the Major Role in Scavenging Radicals? *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57* (22), 11041–11046.
<https://doi.org/10.1021/jf902244g>.
- [20] Kikuzaki, H.; Hisamoto, M.; Hirose, K.; Akiyama, K.; Taniguchi, H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Related Compounds. *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50* (7), 2161–2168.
<https://doi.org/10.1021/jf011348w>.
- [21] Georgiev, L.; Chochkova, M.; Totseva, I.; Seizova, K.; Marinova, E.; Ivanova, G.; Ninova, M.; Najdenski, H.; Milkova, T. Anti-Tyrosinase, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Hydroxycinnamoylamides. *Med Chem Res*, **2013**, *22* (9), 4173–4182.
<https://doi.org/10.1007/s00044-012-0419-x>.
- [22] Szeląg, M.; Urbaniak, A.; Bluysen, H. A. R. A Theoretical Antioxidant Pharmacophore for Natural Hydroxycinnamic Acids. *Open Chemistry*, **2015**, *13* (1). <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0001>.
- [23] Mohajeri, A.; Asemani, S. S. Theoretical Investigation on Antioxidant Activity of Vitamins and Phenolic Acids for Designing a Novel Antioxidant. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, *930* (1–3), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.04.031>.
- [24] Sun, Y.-M.; Zhang, H.-Y.; Chen, D.-Z.; Liu, C.-B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. *Org. Lett.*, **2002**, *4* (17), 2909–2911.
<https://doi.org/10.1021/ol0262789>.
- [25] Slavova-Kazakova, A. K.; Koleva, L.; Kancheva, V. D.; Delogu, G. Comparative Study of Antioxidant Potential of Curcumin and Its Degradation Products– Vanillin, Ferulic Acid and Dehydrozingerone. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, *50*, 158–163.
- [26] Kancheva, V.; Slavova-Kazakova, A.; Fabbri, D.; Dettori, M. A.; Delogu, G.; Janiak, M.; Amarowicz, R. Protective Effects of Equimolar Mixtures of Monomer and Dimer of Dehydrozingerone with α -Tocopherol and/or Ascorbyl Palmitate during Bulk Lipid Autoxidation. *Food Chemistry*, **2014**, *12*.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.036>.
- [27] Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121* (9), 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [28] Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (12), 4615–4624.
<https://doi.org/10.1021/jo800572a>.

Publications de la thèse

Les publications internationales liées à cette thèse sont :

Publication 1

Hadjer Mansouri and Sidi Mohamed Mekelleche

Intitulé : “ *Radical scavenging activity of hydroxycinnamic acids in polar and nonpolar solvents: A computational investigation*”

Revue: World Scientific Publishing Company, Journal of Theoretical and Computational Chemistry; Vol. 19, No. 8 (2020) 2050032.

Link: <https://doi.org/10.1142/S0219633620500327>

Publication 2

Hadjer Mansouri and Sidi Mohamed Mekelleche

Intitulé : “ *A Computational Study of the Reactions between Dehydrozingerone Derivatives and the Hydroperoxyl Radical in Aqueous and Lipid Media*”

Revue: World Scientific Publishing Company, Journal of Computational Biophysics and Chemistry; Vol. 20, No. 8 (2021), 829-839.

Link: <https://doi.org/10.1142/S2737416521500514>

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

I. Introduction

Depuis le début du vingtième siècle et notamment ces dernières décennies, la chimie radicalaire a suscité beaucoup d'intérêt [1]. Les réactions radicalaires sont largement utilisées dans l'industrie pour la synthèse des polymères et également en pharmacologie pour la synthèse des médicaments et produits pharmaceutiques [2,3]. La naissance de la chimie radicalaire est due à Gomberg qui a découvert, en 1900, le premier radical carboné stable qui est le triphénylméthyle ($\text{Ph}_3\text{C}^\bullet$) [4,5]. Au début des années 1930, les chimistes du caoutchouc ont mis en évidence l'existence de certaines molécules très réactives contenant un ou plusieurs électrons célibataires et qui sont responsables de son vieillissement par craquage [6]. En 1954, Gerschman et al. [7] ont expliqué, pour la première fois, que le dioxygène présente des effets toxiques sur le corps humain. Puis, en se basant sur les travaux de Gerschman, Harman a proposé « la théorie radicalaire du vieillissement » qui stipule que les êtres vivants et particulièrement les êtres humains peuvent subir le processus du vieillissement à travers les radicaux libres oxygénés produits par la respiration [6]. De ce fait, les radicaux libres sont devenus des termes couramment utilisés pour expliquer les mécanismes et les processus du vieillissement et les autres pathologies causées par le stress oxydant [8].

Le dioxygène O_2 est un élément indispensable à la vie mais dans certaines situations il peut avoir des effets néfastes sur le corps humain [9]. La plupart des effets potentiellement nocifs de l'oxygène sont dus à la formation d'un certain nombre d'espèces oxygénées réactives appelées ROS (*reactive oxygen species*). Ces radicaux libres attaquent les lipides, les protéines et même l'ADN et provoquent un certain nombre de pathologies en déclenchant le processus du stress oxydant [10-12].

Les antioxydants représentent le système de défense qui aide à faire face au stress oxydatif. De nombreuses études ont montré que les antioxydants présents dans les fruits et légumes ont un rôle important dans la prévention de nombreuses maladies et jouent un rôle protecteur contre les dommages cellulaires causés par les radicaux libres [10]. Parmi ces antioxydants on peut citer la vitamine A (β -carotène), la vitamine C (acide ascorbique), la vitamine E (tocophérol), les caroténoïdes, et les polyphénols [11,13].

Chapitre I : Généralités sur L'activité Antioxydante

Dans ce qui suit on présentera un bref aperçu sur les radicaux libres et les dommages cellulaires induits par le stress oxydant et du rôle des antioxydants alimentaires dans la gestion des maladies humaines.

II. Stress oxydatif

En 1991, Sies a expliqué que l'organisme devient incapable de se défendre contre l'attaque agressive des radicaux libres [14] ce qui conduit par la suite à un déséquilibre chimique entre la génération des radicaux libres et les défenses antioxydantes (*Schéma I.1*). En d'autres termes, si la balance oxydative tend à la surproduction des espèces réactives alors les cellules commencent à subir les conséquences du stress oxydatif. Cela implique qu'un équilibre entre les radicaux libres et les antioxydants est un critère nécessaire pour la bonne fonction physiologique. Ainsi que l'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydants permet d'optimiser les processus de défense des cellules lors du stress oxydatif cellulaire [12,15].

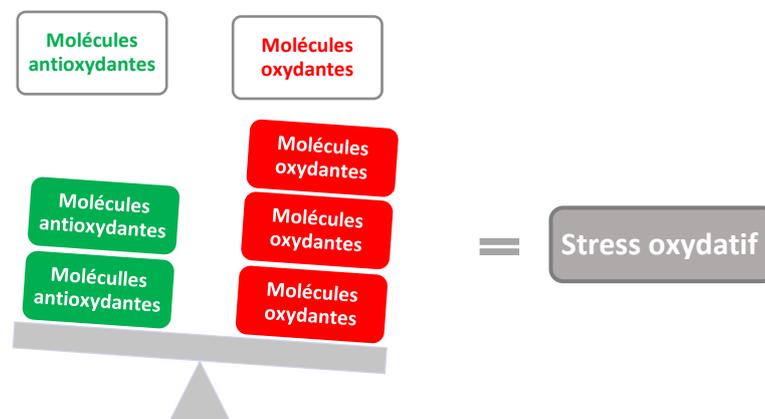


Schéma I.1. Schéma illustrant le déséquilibre déclenchant le stress oxydatif

III. Les radicaux libres

Un radical libre peut être défini comme toute espèce moléculaire contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans une orbitale moléculaire [16,17]. Une grande variété de radicaux libres peut être trouvée dans les systèmes vivants. Ces espèces sont instables et

très réactifs et provoquent des dommages dans les membranes cellulaires de biomolécules telles que l'ADN, les protéines, les hydrates de carbone et les lipides [13].

III.1. Origine de la formation des radicaux libres

Lors de la respiration et au niveau des membranes mitochondriale interne, les électrons qui circulent dans la chaîne respiratoire mitochondriale vont réduire une majeure partie de l'oxygène O_2 par un transfert de 4 électrons pour produire de l'eau [9]. Cette réaction est bénéfique pour le métabolisme ($O_2 + 4 e^- + 4 H^+ \rightarrow 2 H_2O$) ; tandis que, environ 1-2 % de l'oxygène O_2 qui reste va réagir avec les électrons issus de la chaîne de transport des électrons. La réduction de l'oxygène par un seul électron ($O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$) donne naissance à l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ qui est très réactif et par conséquent devient dangereux pour les êtres vivants. Cette espèce peut produire d'autres espèces réactives oxygénées comme H_2O_2 et $\bullet OH$ [12,17].

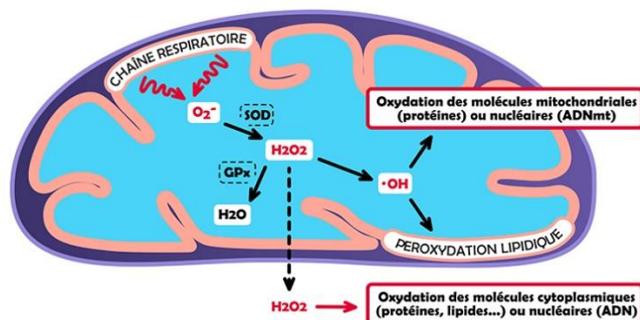


Schéma I.2. Schéma illustrant la formation des radicaux libres au sein de la mitochondrie

III.2. Source de radicaux libres

Les radicaux libres proviennent de deux sources [12,18]:

- **Endogènes** : comme les processus métaboliques ordinaires et les mécanismes biochimiques dans le corps humain dus à l'inflammation, l'oxydation de l'hémoglobine, la surcharge en fer, etc.
- **Exogènes** : tels que l'exposition aux rayons X, l'ozone, le tabagisme, les polluants atmosphériques, les produits chimiques industriels, la nutrition trop riche en graisse, l'absorption d'alcool, l'exposition prolongée au soleil, etc.



Figure I.1. Les principales sources exogènes des radicaux libres

III.3. Les différents types des espèces réactives

Les systèmes oxydants proviennent de plusieurs familles comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les espèces réactives de l'azote (RNS), les espèces réactives du carbone (RCS) et d'espèces réactives du soufre (RSS). Ces espèces réactives peuvent être radicalaire ou non radicalaire [13]

Tableau I.1. Exemples d'espèces réactives [17]

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Oxygène singulet (1O_2)
Radical hydroxyle ($\cdot OH$)	Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
Radical hydroperoxyde ($\cdot OOH$)	Acide hypobromeux ($HOBr$)
Oxyde nitrique ($\cdot NO$)	Le peroxydinitrite ($ONOO^{\cdot}$)

- L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui est toxique résulte de la réduction monovalente de l'oxygène ($O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$).
- L'anion superoxyde est éliminé en présence de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) et donne de l'eau oxygénée H_2O_2 ($O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \rightarrow H_2O_2 + O_2$).
- Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 peut également se produire de la réduction biélectronique de l'oxygène en présence de l'oxydase ($O_2 + 2 e^- + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2$).

- Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 est considéré comme un composé toxique à cause de sa capacité de générer le radical hydroxyle $\cdot OH$ en présence des métaux et particulièrement le Fe^{+2} suivant la réaction de Fenton ($H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + ^-OH$).

Le schéma suivant récapitule les principales espèces réactives et leurs origines :

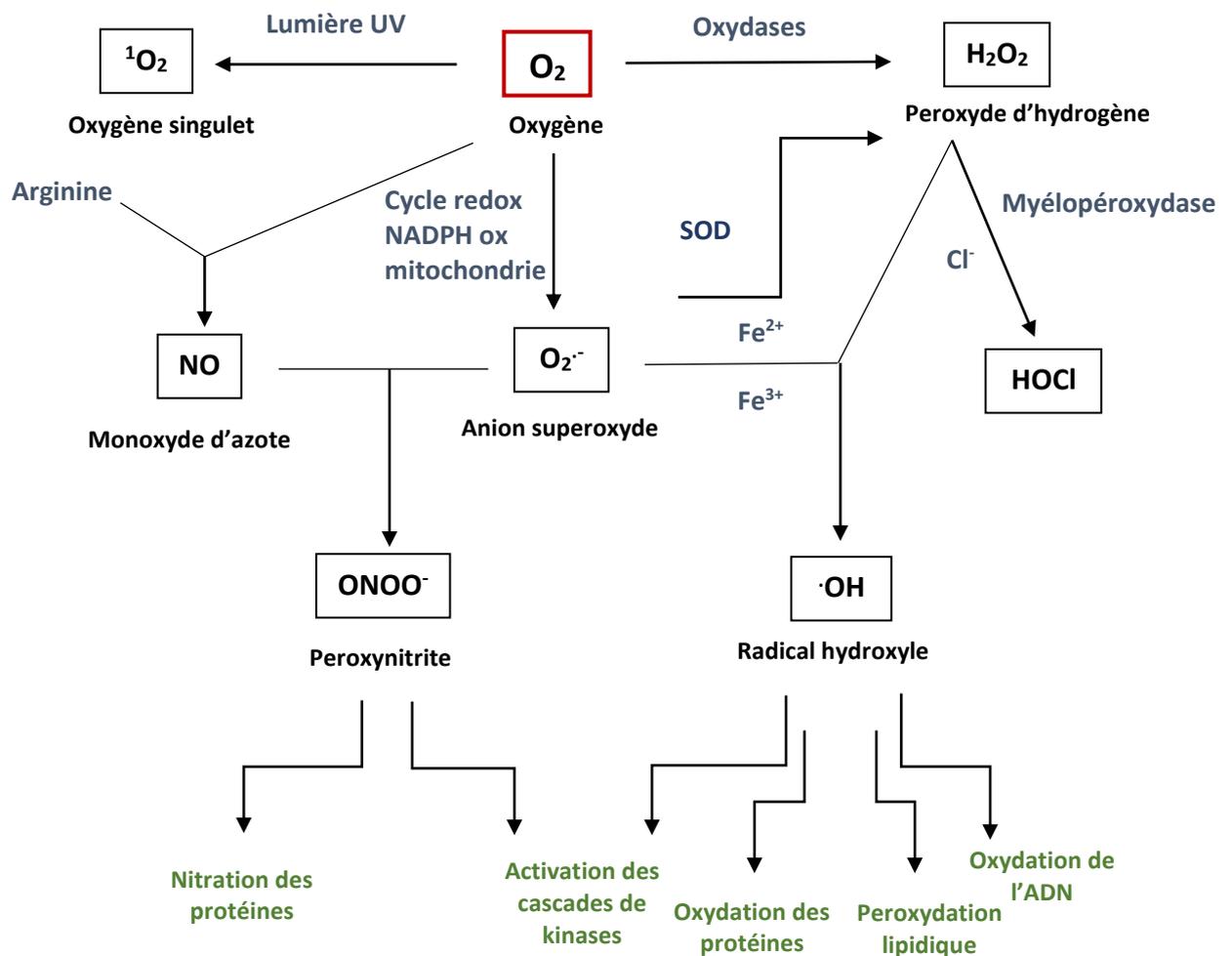


Schéma I.3. Origine des différentes espèces réactives [19]

III.4. Dommages provoqués par les radicaux libres

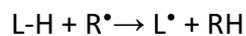
La toxicité des radicaux libres a été signalée pour la première fois il y a environ 70 ans par Gerschman et al. [7] qui ont suggéré que ces espèces sont responsables des effets nocifs de l'oxygène. Sachant que l'excès des radicaux libres conduit au stress oxydant qui est impliqué dans l'évolution de plusieurs pathologies. Les principaux dommages induits par les

radicaux libres sont la peroxydation lipidique, l'oxydation de l'ADN et l'oxydation des protéines [14,16,20,21].

III.4.1. Peroxydation lipidique

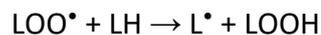
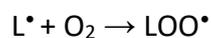
La peroxydation lipidique peut être décrite de manière générale comme un processus par lequel les radicaux libres attaquent les lipides principalement les acides gras polyinsaturés. L'attaque radicalaire est faite suivant une réaction en chaîne à travers trois étapes principales : initiation, propagation et terminaison [18,22].

- **Initiation :**



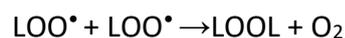
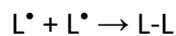
Où L-H représente la molécule substrat, par exemple un lipide, avec R[•] un radical libre. L'oxydation du lipide génère un radical allyle hautement réactif (L[•]) qui peut réagir rapidement avec l'oxygène pour former un radical lipidique peroxyde (LOO[•]) [6].

- **Propagation :**



Les radicaux peroxydes peuvent oxyder le lipide, produisant de l'hydroperoxyde lipidique (LOOH), qui à son tour se décompose en une large gamme de composés y compris les radicaux comme le radical alcoxyde (LO[•]).

- **Terminaison :**



Les réactions de terminaison impliquent la combinaison des radicaux obtenus pour former des produits non radicaux.

III.4.2. Oxydation de l'ADN

Dans l'organisme, L'ADN contient toute l'information génétique qui est principalement responsable du développement, le fonctionnement et la reproduction des êtres vivants. Cependant, l'oxydation de l'ADN est dû aux radicaux libres et précisément le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$. En réagissant avec l'ADN, le radical $\cdot\text{OH}$ crée plusieurs types de dommages tels que des cassures des brins, des sites abasiques, des liaisons covalentes ADN-protéines et finalement des bases modifiées. Ces dommages peuvent être une source de plusieurs maladies comme le cancer [23,24].

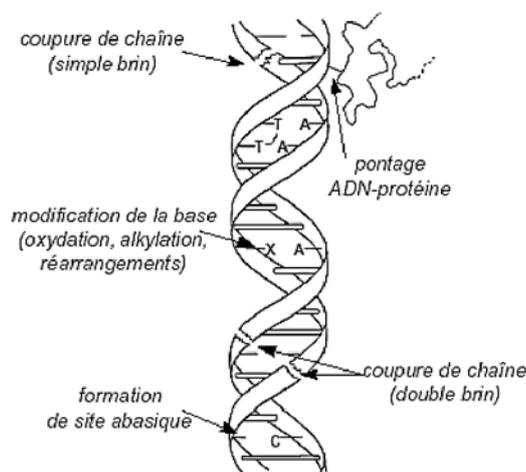


Schéma I.4. Lésions sur l'ADN induits par les radicaux libres

III.4.3. Oxydation des protéines

Les espèces réactives peuvent aussi induire des dégâts au niveau des protéines. Cette oxydation provoque des modifications chimiques des structures des protéines soit par des réactions qui cassent les liaisons peptidiques ou par l'addition des produits de la peroxydation lipidique. L'oxydation conduit à l'inhibition des activités enzymatiques des protéines impliquant une protéine inactive [25].

à dire la présence de cibles sacrificielles (antioxydants) capables de piéger les radicaux libres avant qu'ils atteignent les biomolécules.

- **Réparation chimique**

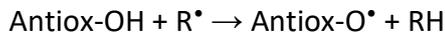
Malheureusement, la prévention et la protection chimique ne sont pas toujours suffisantes pour réduire le stress oxydatif. En effet, les dommages oxydatifs au niveau des biomolécules ne sont pas toujours évitables et les radicaux $\cdot\text{OH}$ sont si réactifs qu'ils sont les plus susceptibles d'attaquer la molécule la plus proche de son site de production, qui pourrait être une cible biologique comme l'ADN. Par conséquent, la réparation des sites endommagés avant la réplication devient cruciale pour maintenir un état sain. Parmi les mécanismes de défense de l'organisme il y a la réparation enzymatique qui joue un rôle essentiel. Cependant, il a été rapporté dans la littérature que les systèmes de réparation enzymatique présentent trois inconvénients majeurs. Tout d'abord, les enzymes réparatrices sont également susceptibles d'être endommagées par le stress oxydatif, à la suite de ces dommages elles perdent leur fonction. De plus, lors du besoin, c'est-à-dire pendant les maladies l'activité de réparation enzymatique est diminuée (réduite). Finalement, les demi-vies des radicaux d'ADN sont considérablement plus courtes que les processus de réparations enzymatiques. Le premier est généralement de l'ordre de quelques secondes, tandis que le processus peut prendre des heures. Par conséquent, la protection exercée par la réparation enzymatique contre les mutations de l'ADN, n'est pas suffisante.

Il y a plusieurs composés chimiques qui ont la capacité de réparation des dommages oxydatifs, les plus étudiées sont les polyphénols. Ils peuvent réagir à travers le mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) et le mécanisme de transfert d'un seul électron (SET). Il y a d'autres composés chimiques qui ont également la capacité de réparation y compris les dérivés de l'acide hydroxy-cinnamique [26], la dopamine des indoles, l'acide urique, l'aniline et le glutathion [27].

V. Les antioxydants

De manière générale, un antioxydant est une molécule assez stable capable de donner un électron à un radical libre afin de le neutraliser en réduisant sa capacité à endommager les biomolécules [7, 8]. Les antioxydants jouent un rôle important dans la

prévention de plusieurs maladies chroniques en empêchent l'oxydation et en agissant comme des piègeurs de radicaux libres [28].



V.1. Source des antioxydants

Les êtres humains peuvent obtenir les antioxydants à partir de nombreuses sources, à la fois produites dans notre corps (endogène) ou acquis à partir de compléments alimentaires ou diététiques (exogène) [13].

- **Les antioxydants endogènes**

Le système antioxydant humain est divisé en deux groupes principaux, les antioxydants endogènes enzymatiques et non enzymatiques.

- ***Antioxydants enzymatiques***

Les antioxydants enzymatiques sont divisés en défenses enzymatiques primaires et secondaires. La défense primaire est composée de trois enzymes importantes qui empêchent la formation ou la neutralisation des radicaux libres :

- ❖ La glutathion peroxydase (GPx)
- ❖ La catalase (CAT)
- ❖ Le superoxyde dismutase (SOD)

La défense enzymatique secondaire comprend :

- ❖ La glutathion réductase
- ❖ La glucose-6-phosphate déshydrogénase

- ***Antioxydants non enzymatiques***

Les antioxydants endogènes non enzymatiques sont la mélatonine, le glutathion, le coenzyme Q10, l'acide urique et l'acides lipoiques. En effet, les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques fonctionnent tous les deux ensembles afin de protéger les cellules contre les effets oxydatives dues aux systèmes oxydants [13].

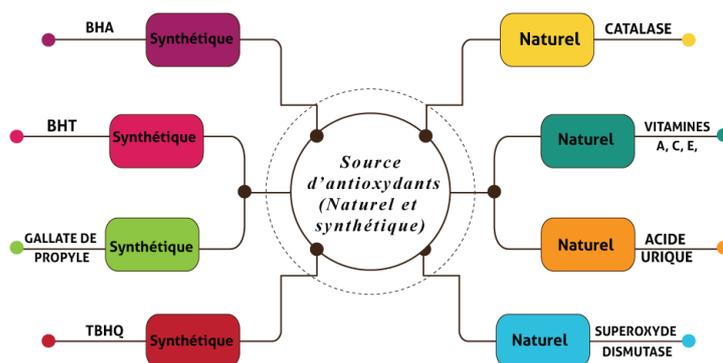


Schéma I.6. Les sources naturels et synthétiques des antioxydants

- **Les antioxydants exogènes naturels**

Rappelons qu'une alimentation saine et équilibrée riche en fruits et légumes est importante pour augmenter l'apport et le besoin en antioxydants et de réduire les risques sur la santé. Pour cela, les antioxydants naturels présents dans les aliments jouent un rôle crucial dans la protection du corps humain contre le stress oxydant. Parmi les antioxydants naturels on peut citer [22,29] :

a) Les tocophérols :

Structure	Nom	R ₂	R ₃	R ₅
	α-Tocopherol	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	β-Tocopherol	CH ₃	H	CH ₃
	γ-Tocopherol	CH ₃	CH ₃	H
	δ-Tocopherol	CH ₃	H	H

b) Les acides hydroxy-benzoïques

Structure	Nom	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₈
	Acide gallique	H	OH	OH	OH	H
	Acide protocatéchique	H	OH	OH	H	H
	Acide Syringique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
	Acide ellagique	H	OH	OH	OC(O)	C ₆ H(OH) ₂
	Acide gentisique	OH	H	H	OH	H
	Acide vanillique	H	OCH ₃	OH	H	H
	Acide parahydroxybenzoïque	H	H	OH	H	H
	Acide salicylique	OH	H	H	H	H

Chapitre I : Généralités sur L'activité Antioxydante

c) Les acides hydroxy-cinnamiques

Structure	Nom	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₁₀
	Acide rosmarinique	H	OH	OH	H	C ₉ O ₄ H ₁₀
	Acide caféique	H	OH	OH	H	H
	Acide chlorogénique	H	OH	OH	H	C ₆ H ₂ (OH) ₃ COOH
	Acide sinapique	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
	Acide férulique	H	OCH ₃	OH	H	H
	Acide <i>o</i> -coumarique	OH	H	H	H	H
	Acide <i>p</i> -coumarique	H	H	OH	H	H
	Acide <i>m</i> -coumarique	H	OH	H	H	H

d) Les lignanes :

Structure	Nom	R ₄
	Le sésamol	OH

e) Les coumarines :

Structure	Nom	R ₄	R ₆	R ₇
	Le méthylesculetine	CH ₃	OH	OH
	L'esculetine	H	OH	OH
	Le nordalbergine	C ₆ H ₅	OH	OH

f) Les flavonols :

Structure	Nom	R ₅	R ₇	R ₈	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄	R ₁₅
	La gossypétine	OH	OH	OH	H	OH	OH	H
	La myricétine	OH	OH	H	H	OH	OH	OH
	L'azaléatine	OCH ₃	OH	H	H	OH	OH	H
	La quercétine	OH	OH	H	H	OH	OH	H
	La fisétine	H	OH	H	H	H	OH	OH
	La laricitrine	OH	OH	H	H	OCH ₃	OH	OH
	La syringétine	OH	OH	H	H	OCH ₃	OH	OCH ₃
	La rhamnazine	OH	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	H
	Le kaempféride	OH	OH	H	H	H	OCH ₃	H
	L'isorhamnétine	OH	OH	H	H	OCH ₃	OH	H
	La morine	OH	OH	H	OH	H	OH	H
	Le kaempférol	OH	OH	H	H	H	OH	H
	La galangine	OH	OH	H	H	H	H	H

g) Les caroténoïdes :

Les caroténoïdes sont des pigments qui présentent des couleurs jaune, orange, rouge, verte et violette. Les caroténoïdes sont les pigments les plus largement abondants dans la nature et ils sont présents dans les fruits, légumes, fleurs et algues. La plupart des caroténoïdes se composent de huit unités isoprène avec un squelette de 40 carbones. Leurs structures générales consistent généralement en une chaîne polyène avec neuf doubles liaisons conjuguées et un groupe terminal aux deux extrémités de la chaîne polyène. Parmi cette vaste famille des caroténoïdes les plus connus sont le bêta-carotène, qui est un précurseur de la vitamine A et responsable de la couleur orange de certains fruits. On trouve également, le lycopène de couleur rouge présent dans les tomates, le pamplemousse. La lutéine qui prêle son pigment vert foncé aux légumes comme le chou vert, épinards, brocoli. La zéaxanthine responsable de la couleur jaune et l'astaxanthine, de couleur rose [30-32].



Figure 1.2. Structures des différents caroténoïdes

h) Les curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des dérivés structurels de la curcumine qui est le composé principal de la plante *Curcuma Longa*. La curcumine est un composé phénolique, elle a été isolée pour la première fois en 1815 par Vogel et Pelletier, puis caractérisée par Milobedeska et ses collaborateurs en 1910. Sa structure chimique a été déterminée par Roughley et Whitingen en 1973 et synthétisée pour la première fois par Lampe et ses collaborateurs en 1913 [33]. La curcumine a été utilisée depuis l'antiquité comme un remède dans la médecine

traditionnelle en raison de son large spectre d'activités pharmacologiques à savoir : l'activité antioxydante, l'activité anti-inflammatoires, l'activité antimicrobiennes et anticancérigènes. Elle protège contre l'infarctus du myocarde et possède des propriétés hypoglycémiques et antirhumatismales [34].

Les majeurs inconvénients de la curcumine sont : la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité *in vivo* qui sont relativement faibles. Pour cette raison, la recherche des nouveaux analogues naturels de la curcumine est devenue crucial afin de surmonter ces limitations. La figure I.3 montre un certain nombre de composés bioactifs naturels ayant une certaine similitude structurale avec la molécule de curcumine [34].

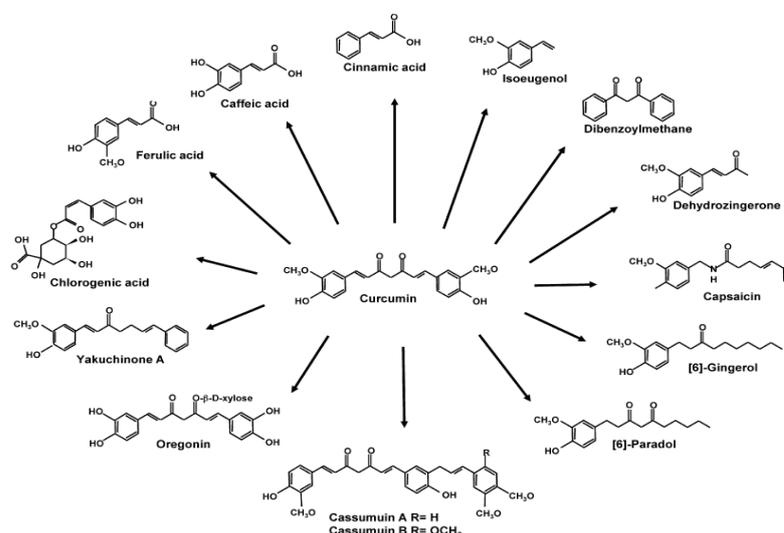
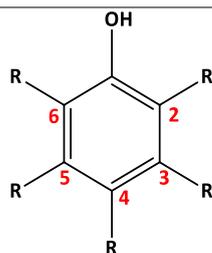


Figure I.3. Les analogues naturels de la curcumine

- **Antioxydants exogènes synthétiques**

Il existe des molécules synthétiques possédant un pouvoir antioxydant. Ces composés sont ajoutés au système alimentaire afin de pouvoir résister à divers traitements et maladies. Le tableau suivant présente les antioxydants synthétiques les plus importants et les plus utilisés.

Structure	Nom	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
	5-Tert-butylpyrogallol	OH	H	C(CH ₃) ₃	H	OH
	Le pyrogallol	OH	H	H	H	OH
	L'hydroxyquinol	H	H	OH	H	OH
	Gallate de propyle	C(CH ₃) ₃	H	C(O)OC ₃ H ₇	H	OH
	BHA	H	H	OCH ₃	H	H



4-Tert-butylcatechol	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	OH
BHT	H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃
TBHQ	H	H	OH	H	C(CH ₃) ₃
o-Tert-butyl-p-cresol	H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃
Phloroglucinol	H	OH	H	OH	H

Les antioxydants synthétiques tels que l'hydroxyanisole butylé (BHA) et l'hydroxytoluène butylé (BHT) ont récemment rapportés comme dangereux et provoquent des problèmes pour la santé humaine. A titre d'exemple, ils augmentent le risque du cancer, ils sont toxiques pour la peau le foie et les reins, ils augmentent les réactions allergiques [35]. A cette fin, la recherche de composés naturels efficaces et non toxiques ayant une activité antioxydante s'est intensifiée ces dernières années.

V.2. Caractéristiques de l'antioxydant idéal

En 1993, Rose et al. [36] ont proposé une liste de quelques propriétés afin d'identifier l'efficacité des molécules antioxydantes. Ces caractéristiques sont données comme suit :

- **Il doit être disponible en quantité adéquate dans le corps** : Sachant que la plupart des radicaux libres ont une courte demi-vie et donc ils peuvent atteindre les cibles biologiques les plus proches à leur emplacement. A cet fin, les antioxydants devraient être présents avec des concentrations élevées et dans le bon endroit afin de piéger les radicaux libres.
- **Il doit être polyvalent** : Un bon piégeur de radicaux libres devrait être capable de réagir facilement avec différentes molécules oxydantes puisqu'il y en a plusieurs dans les systèmes biologiques.
- **Il doit traverser les barrières physiologiques** : Un antioxydant efficace doit être transporté rapidement dans les cellules et particulièrement, il doit être optimale afin de pouvoir traverser les barrières physiologiques et les membranes.
- **Il doit être disponible** : Afin de protéger efficacement les cibles biologiques, la disponibilité de l'antioxydant dans l'organisme et un critère important et pour cela, il devrait être disponible à tout moment en cas de besoin pour qu'il réagit plus vite avec les espèces réactives.

- **Il pourrait convenir à la régénération** : La régénération d'un antioxydant indique qu'il est capable de neutraliser plusieurs radicaux libres équivalents et cela implique qu'il serait particulièrement utile s'il est recyclé après le processus de piégeage.
- **Il doit être conservé par les reins (perte minimal)** : Les antioxydants efficaces devraient être apte à la réabsorption après la filtration par les reins.
- **Il doit avoir une toxicité tolérable** : Idéalement, l'antioxydant devrait être non toxique, à la fois avant et après avoir effectué la réaction de piégeage. Par contre, si la toxicité est possible, une gestion prudente doit être effectuée dans des conditions normales.

VI. Les stratégies d'évaluation expérimentale de l'activité antioxydante

Il existe plusieurs méthodes d'analyse de la capacité antioxydante ces derniers sont citer ci-dessous [22,37] :

- **La méthode DPPH** : Cette méthode permet d'évaluer la capacité antioxydante totale des molécules polyphénols à l'aide du radical stable DPPH[•] (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). La molécule antioxydante permet de réduire le radical DPPH[•] par un transfert d'atome H, cette réduction est déterminée par la disparition de la couleur violette du DPPH[•] et l'apparition de la couleur j'aune pâle du DPPH-H. La décoloration est mesurable par spectrophotométrie à une bande d'absorption d'un maximum autour de $\lambda_{\text{max}} = 517 \text{ nm}$. Le Trolox est utilisé comme un antioxydant standard.

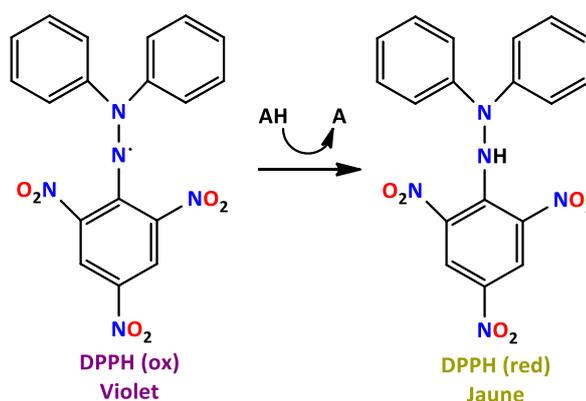


Schéma I.7. Le principe de l'analyse expérimentale de l'activité antioxydante du DPPH

- **La méthode ABTS** : Le test ABTS est parmi les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la capacité antioxydante d'un composé. L'ABTS (2,2'-azino-bis(3

éthylbenzthiazoline-6-acide sulfonique)), en réagissant avec le persulfate de potassium ($K_2S_2O_8$) ou le dioxyde de manganèse et par arrachement d'un électron e^- de l'atome d'azote de l'ABTS donne naissance au cation radical ($ABTS^{\bullet+}$). Ce dernier absorbe à $\lambda_{max} = 734$ nm donnant une couleur vert bleuté. Ensuite, $ABTS^{\bullet+}$ va réagir avec le Trolox ou avec un autre antioxydant donneur d'atome d'hydrogène conduisant à la formation de ABTS ce qui entraîne une décoloration de la solution.

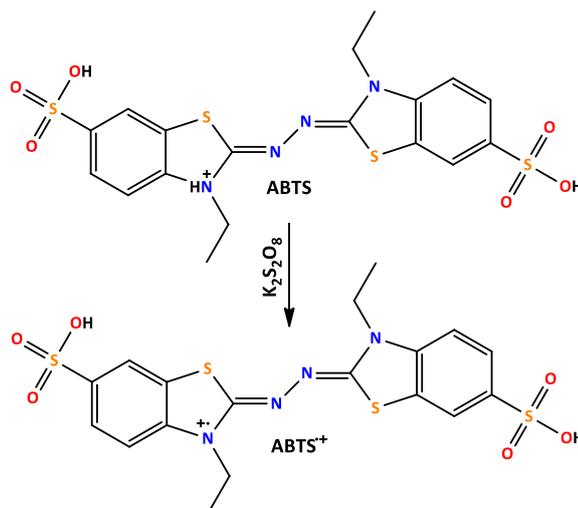


Schéma I.8 : La réaction d'oxydation de l'ABTS et la formation du $ABTS^{\bullet+}$

- **La méthode FRAP** (*ferric reducing antioxidant power*) : La méthode FRAP repose sur la réduction du complexe tripyridyltriazine ferrique $[(Fe(III)-TPTZ)_2]$ par les antioxydants en tripyridyltriazine ferreux $[(Fe(II)-TPTZ)_2]$. Lors de la réduction, la liaison de Fe^{2+} du ligand crée une couleur bleu marine très intense avec un maximum d'absorption à 593 nm. Le trolox ou l'acide ascorbique sont utilisés comme des molécules de référence.

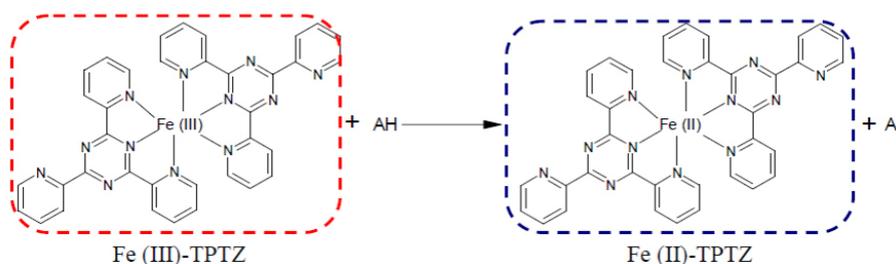


Schéma I.9 : Mécanisme réactionnel du complexe $Fe(III)-TPTZ$ et l'antioxydant (AH) lors du test FRAP

- **Le dosage ORAC** (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*): Cette méthode permet de mesurer l'activité antioxydante d'un réactif fluorescent vis-à-vis des radicaux peroxy ($^{\bullet}\text{OOH}$) généré par la décomposition thermique à 37°C de AAPH (2,2'-azobis-(2-amidino-propane) dihydrochloride). La fluorescéine a été utilisée comme sonde fluorescente. Le pouvoir antioxydant est évalué par la présence des molécules antioxydantes permettant d'empêcher ou de ralentir l'oxydation de la fluorescéine par les radicaux peroxy. Cette méthode donne une mesure globale de la capacité antioxydante d'une source d'antioxydants par rapport à des concentrations connues de Trolox.

- **Le test TRAP** (*total peroxyl radical trapping antioxidant parameter*): Cette méthode permet de mesurer l'activité antioxydante d'un indicateur (luminol) vis-à-vis des radicaux peroxy ($^{\bullet}\text{OOH}$) généré par la décomposition thermique à 37°C de AAPH (2,2'-azobis-(2-amidino-propane) dihydrochloride). Le luminol devient luminescent lorsqu'il est oxydé par les radicaux peroxy et la valeur TRAP est déterminée par la chimiluminescence en considérant le Trolox comme une molécule référence.

VII. Les stratégies d'évaluation computationnelle de l'activité antioxydante

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 [13]:

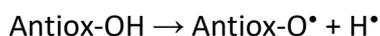
- ✓ **Méthodes basées sur la thermochimie**
- ✓ **Méthodes basées sur la cinétique**
- ✓ **Méthodes basées sur la thermochimie et la cinétique**

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).

i) Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

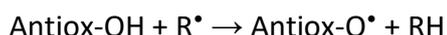
Ce mécanisme réactionnel est décrit par une seule étape. Le radical phénoxy Antiox-O• est formé par la dissociation homolytique de la liaison O-H de la molécule mère Antiox-OH.



Ce mécanisme est défini par l'enthalpie de dissociation de la liaison OH (BDE) de la molécule mère Antiox-OH. Ce paramètre est calculé de la manière suivante :

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{Antiox-O}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^\bullet) - \text{H}(\text{Antiox-OH}) \quad (1)$$

Remarque 1: En présence d'un radical R•, il y a fixation de l'atome H• sur R• pour former l'espèce R-H stable (R• neutralisé) et formation du radical Antiox-O• qui est stabilisé par conjugaison et délocalisation de la densité de spin sur toute la molécule.

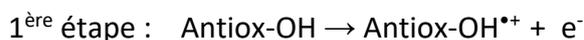


Remarque 2: Plus la valeur de BDE est faible, plus le départ de H• est facile et par conséquent le pouvoir antioxydant est important et vice-versa.

ii) Transfert séquentiel de l'électron suivi de la perte du proton (SET-PT)

Ce mécanisme se déroule en deux étapes:

- Ionisation de la molécule mère Antiox-OH caractérisé par le descripteur IP (potentiel d'ionisation).
- Déprotonation du cation radicalaire Antiox-OH^{•+} caractérisé par le descripteur PDE (enthalpie de dissociation du proton).

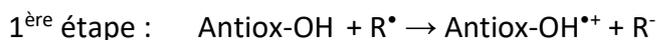


$$\text{IP} = \text{H}(\text{Antiox-OH}^{\bullet+}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{Antiox-OH}) \quad (2a)$$



$$\text{PDE} = \text{H}(\text{Antiox-O}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{Antiox-OH}^{\bullet+}) \quad (2b)$$

En présence d'un radical R•, on peut écrire comme suit:



iii) Perte séquentielle du proton suivi du transfert de l'électron (SPLET) :

Ce mécanisme se déroule également en deux étapes:

- Déprotonation de la molécule mère Antiox-OH caractérisé par le descripteur PA (affinité protonique).
- Ionisation de l'anion Antiox-O⁻ caractérisé par le descripteur ETE (enthalpie du transfert de l'électron).

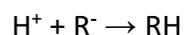


$$\text{PA} = \text{H}(\text{Antiox-O}^{-}) + \text{H}(\text{H}^{+}) - \text{H}(\text{Antiox-OH}) \quad (3a)$$

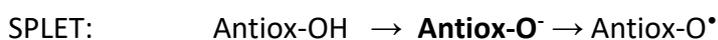


$$\text{ETE} = \text{H}(\text{Antiox-O}^{\bullet}) + \text{H}(\text{e}^{-}) - \text{H}(\text{Antiox-OH}) \quad (3b)$$

En présence d'un radical R•, on peut écrire comme suit:



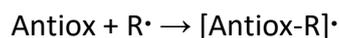
Différence entre les mécanismes HAT, SET-PT et SPLET:



Le mécanisme SPLET a été identifié comme le mécanisme le plus favorisé dans les solvants polaires dans lesquels la déprotonation est facilitée par les ponts hydrogènes.

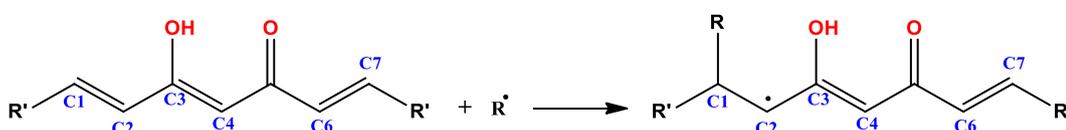
iv) Formation d'adduit radicalaire (RAF):

Le mécanisme RAF est potentiellement impliqué dans l'étude de l'activité antioxydante des composés chimiques insaturés. Ce mécanisme correspond à l'ajout du radical R^\bullet à la double liaison C=C de la molécule antioxydante conduisant à la formation d'un adduit radicalaire comme il est présenté dans la réaction suivante :



Où Antiox et R^\bullet sont la molécule antioxydante et le radical libre, respectivement.

Exemple : formation de l'adduit radicalaire sur C1:



Le mécanisme RAF tient en compte de l'énergie libre de Gibbs comme paramètre thermo-chimique pour étudier la capacité de piégeage des radicaux libre par la molécule antioxydante [13]. Le calcul de ΔG au lieu de ΔH est justifié par le grand changement entropique entre l'état initial et l'état final.

L'énergie libre de Gibbs correspondant à ce mécanisme est donnée comme suit :

$$\Delta G_{\text{RAF}} = [G(\text{Antiox-R})^\bullet] - [G(\text{Antiox}) + G(R^\bullet)] \quad (4)$$

VII.2. Méthodes basées sur la cinétique

Les stratégies basées sur la thermo-chimie sont très utiles et fournissent généralement les premières informations physico-chimiques des différents mécanismes de réaction. Ainsi elle fournit des informations sur l'influence de la réactivité de chaque réactif impliqué, ainsi que du solvant.

D'autre part, les approches cinétiques sont particulièrement importantes dans l'étude de l'activité antioxydante, et le moyen le plus simple d'inclure la cinétique dans les études théoriques consiste probablement à calculer les barrières réactionnelles ainsi que les constantes de vitesse en tenant compte des effets tunnel possibles, et en considérant toutes les réactions possibles [13].

Les constantes de vitesse (k) sont calculées en utilisant la théorie conventionnelle des états de transition (TST) [38], l'équation est donnée comme suit :

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

Avec σ est la dégénérescence du chemin de réaction, $\chi(T)$ représente le coefficient de transmission, k_B et h sont les constantes de Boltzmann et de Planck, T représente la température absolue, ΔG^\ddagger est l'énergie libre d'activation et R est la constante du gaz parfaits.

Les corrections tunnel sont considérées par l'inclusion de $\chi(T)$ en utilisant la formule de Wigner [39]:

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h |\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \quad (6)$$

Avec ω^\ddagger est la fréquence imaginaire TS

VIII. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques

Le développement des médicaments ou la conception des substance pharmacologiquement active est un processus basé sur plusieurs approches rationnelles tel que le drug-likeness. Le drug-likeness est un concept qualitatif établi à partir des analyses des propriétés pharmacodynamique, pharmacocinétique et en particulier l'évaluation de l'ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) d'un médicament dans le corps humain [40,41]. Pour qu'un médicament soit efficace, il doit atteindre sa cible dans le corps à une concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive suffisamment longtemps. Plusieurs règles ont été proposées pour évaluer et prédire les paramètres ADMET à partir de la structure moléculaire. Les plus couramment utilisées sont la règle des cinq de Lipinski [42] et les règles de Veber [43] (*Schéma I.10*) qui sont considérés comme des règles très utiles et efficaces.

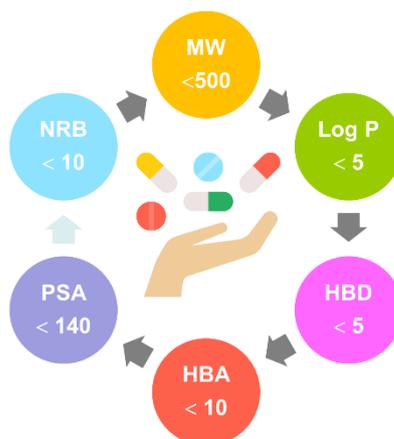


Schéma I.10 : Les règles de cinq de Lipinski et Veber

Les règles de Lipinski et de Veber se basent sur les critères suivants :

- Le poids moléculaire (**MW**) qui est lié à la perméabilité doit être inférieure à 500 Da.
- Le coefficient de partage octanol-eau (**Log P**) qui est utilisé pour estimer l'hydrophobie moléculaire doit pas dépasser 5.
- Le nombre des liaisons hydrogène donneur (**HBD**) et le nombre des liaisons hydrogène accepteur (**HBA**), qui sont corrélés à la perméabilité doivent être inférieurs à <5 et <10 respectivement.
- La surface polaire (**PSA**) qui est également utilisée pour estimer la perméabilité du médicament doit être inférieure à <140.
- Le nombre de liaisons rotatives (**NRB**) qui est corrélé à la flexibilité doit être inférieur à <10.

En résumé, si le médicament vérifie et respecte bien les valeurs optimales des règles de Lipinski et de Veber donc il est bien corrélé avec la pénétration de la barrière hémato-encéphalique, l'absorption intestinale humaine et la perméabilité de la monocouche Caco-2 [44] indiquant que ce médicament est actif par voie orale et il possède une bonne biodisponibilité dans le processus métabolique de l'organisme.

Références bibliographiques :

- [1] Guignard, R. Application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de composés biologiquement actifs possédant un noyau aromatique. Thèse de doctorat. Ecole Polytechnique X, **2013**, 409p.
- [2] Laot, Y. Nouvelles applications de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse d'hétérocycles azotés. Thèse de doctorat. Ecole Polytechnique X, **2011**, 441p.
- [3] Stewart, M. B. Computational and experimental investigations of biologically interesting molecules. PhD thesis. Victoria University, **2008**, 248p.
- [4] Gomberg, M. An instance of trivalent carbon: triphenylmethyl. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22 (11), 757–771. <https://doi.org/10.1021/ja02049a006>.
- [5] Poittevin, C. Réactions de carbo-alcénylation d'ène-carbamates et d'énamides recherche de nouveaux processus radicalaires sans étain. Thèse de doctorat. Université de bordeaux, **2014**, 237p.
- [6] CAPT, M. Stress oxydatif et radicaux libres. Association Française de Médecine Esthétique et anti-âge. Publié le 4 janvier 2016. <https://www.afme.org/anti-age-gp/stress-oxydatif-radicaux-libres>.
- [7] Gerschman, R; Gilbert, D. L; Nye, S. W; Dwyer, P; Fenn, W. O. Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common. *J. Science*, **1954**, 119 (3097), 623-626. <https://doi.org/10.1126/science.119.3097.623>.
- [8] Defraigne, J. O.; cPincemail, J. Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Rev. Med. Liège*, **2008**, 63, 10-19.
- [9] Gardès-Albert, M.; Bonnefont-Rousselot, D; Abedinzadeh, Z.; Jore, D. Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. *L'actualité chimique*, **2003**, 91-96.
- [10] Halvorsen, B. L.; Holte, K.; Myhrstad, M. C. W.; Barikmo, I.; Hvattum, E.; Remberg, S. F.; Wold, A. B.; Haffner, K.; Baugerod, H.; Andersen, L. F. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J. Nutri*, **2002**, 132 (3), 461–471. <https://doi.org/10.1093/jn/132.3.461>.
- [11] Halvorsen, B. L.; Carlsen, M. H.; Phillips, K. M.; Bohn, S. K.; Holte, K.; Jacobs, D. R.; Blomhoff, R. Content of Redox-Active Compounds (ie, Antioxidants) in Foods Consumed in the United States. *Amer. J. Clin. Nutr*, **2006**, 84 (1), 95–135. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.95>.
- [12] Djenidi, H. Activité antioxydante et antiradicalaire des aliments d'origine végétale consommés dans les régions de biskra et sétif. Thèse de doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif, **2019**, 159p.
- [13] Galano, A. Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2017**, 59 (4). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i4.81>.

- [14] Sies, H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Amer. J. Med*, **1991**, 91 (3), 31–38. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90281-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90281-2).
- [15] Sayre, L. M.; Perry, G.; Smith, M. A. Oxidative stress and neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol*, **2008**, 21 (1), 172–188. <https://doi.org/10.1021/tx700210j>.
- [16] Sivanandham, V. Free radicals in health and diseases – a mini review. *Pharmacologyonline*, **2011**, 1, 1062-1077.
- [17] Durand, K. Diabètes et stress oxydant. Thèse de doctorat. Université d'Aix-Marseille, **2018**, 76p.
- [18] Desmier, T. Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse de doctorat. Université de Limoges, **2016**, 88p.
- [19] Favier, A. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, **2003**, 108-115.
- [20] Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M. T. D.; Mazur, M.; Telser, J. Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. *Inter. J. Bioch. Cell. Biol*, **2007**, 39 (1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- [21] Valko, M.; Rhodes, C. J.; Moncol, J.; Izakovic, M.; Mazur, M. Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. *Chem-Biol Inter*, **2006**, 160 (1), 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>.
- [22] Pisoschi, A. M.; Negulescu, G. P. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Bioch. Anal. Biochem*, **2011**, 01 (106). <https://doi.org/10.4172/2161-1009.1000106>.
- [23] Tremblay, S. L'oxydation de la cytosine dans l'ADN et sa réparation. Thèse de doctorat. Université de Sherbrook, **2004**. 185p.
- [24] Delacote, F. La réparation des cassures double brin de l'ADN chez les mammifères : intervention séquentielle de la Recombinaison Non Homologue puis de la Recombinaison Homologue. Thèse de doctorat. Université Paris XI, **2002**, 255p.
- [25] Surat, P. Comment réduire l'oxydation des protéines thérapeutiques. News-Medical.net. [https://www.news-medical.net/life-sciences/How-to-Reduce-the-Oxidation-of-Therapeutic-Proteins-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/How-to-Reduce-the-Oxidation-of-Therapeutic-Proteins-(French).aspx).
- [26] Jiang, Y.; Lin, W. Z.; Yao, S. D.; Lin, N. Y.; Zhu, D. Y. Pulse radiolytic study of electron transfer reaction for fast repair of the one-electron oxidized radicals of dAMP and dGMP by hydroxycinnamic acid derivatives. *Radi. Phys. Chem*, **1999**, 54, 349-353. [https://doi.org/10.1016/S0969-806X\(98\)00220-5](https://doi.org/10.1016/S0969-806X(98)00220-5).
- [27] Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. On the chemical repair of dna radicals by glutathione: hydrogen vs electron transfer. *J. Phys. Chem. B*, **2012**, 116, 9316-9325. <https://doi.org/10.1021/jp303116n>.

- [28] Willcox, J. K.; Ash, S. L.; Catignani, G. L. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr*, **2004**, 44 (4), 275-295. <https://doi.org/10.1080/10408690490468489>.
- [29] Guitard, R; Nardello-Rataj, V; Aubry, J. M. Theoretical and Kinetic Tools for Selecting Effective Antioxidants: Application to the Protection of Omega-3 Oils with Natural and Synthetic Phenols. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, (1220), 2-25. <https://doi:10.3390/ijms17081220>.
- [30] Maoka, T. Carotenoids as natural functional pigments. *J. Nat. Med*, **2020**, 74 (1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>.
- [31] Britton, G. Structure and Properties of Carotenoids in Relation to Function. *The FASEB Journal*, **1995**, 9 (15), 1551–1558. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.15.8529834>.
- [32] Maoka, T. Recent progress in structural studies of carotenoids in animals and plants. *Arch. Biochem. Biophys*, **2009**, 483, 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.019>.
- [33] Boufekker, S; Aggoune, D. Z. Isolement et caractérisation structurale de curcuminoïdes d'origine naturelle. Mémoire de master. Université des Frères Mentouri Constantine, **2018**, 113p.
- [34] Anand, P.; Thomas, S. G.; Kunnumakkara, A. B.; Sundaram, C.; Harikumar, K.B.; Sung, B.; Tharakan, S. T.; Misra, K.; Priyadarsini, I. K.; Rajasekharan, K. N.; Aggarwal, B. B. Biological activities of curcumin and its analogues (congeners) made by man and mother nature. *Biochem. Pharm*, **2008**, 7(6), 1590-611. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.08.008>.
- [35] Marteau, C. Activité antioxydante des phénols : mécanismes, cinétiques, effets de solvants et synergies. Thèse de doctorat. Université Lille 1, **2013**, 323p.
- [36] Rose, R. C; Bode, A. M. Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate. *FASEB. J*, **1993**, 7 (12), 1135-1142. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.12.8375611>.
- [37] Chaaban, H. Étude cinétique et modélisation des effets des traitements thermiques et de l'environnement physico-chimique sur la dégradation et l'activité antioxydante des flavonoïdes. Thèse de doctorat. Université de Lorraine, **2017**, 171p.
- [38] Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *J. Comput. Chem.*, **2013**, 34 (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- [39] Wigner, E. Calculation of the Rate of Elementary Association Reactions. *J. Chem. Phys*, **1937**, 5 (9), 720–725. <https://doi.org/10.1063/1.1750107>.
- [40] Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B. Assessing Drug-Likeness – What Are We Missing? *Drug Discovery Today*, **2008**, 13 (7–8), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.11.007>.
- [41] Jia, C.-Y.; Li, J.-Y.; Hao, G.-F.; Yang, G.-F. A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, **2020**, 25 (1), 248–258. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014>.

- [42] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997**, 23 (1–3), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
- [43] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem*, **2002**, 45 (12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
- [44] Boudergua, S.; Alloui, M.; Belaidi, S.; Al Mogren, M. M.; Ellatif Ibrahim, U. A. A.; Hochlaf, M. QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives. *Journal of Molecular Structure* **2019**, 1189, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.004>.

CHAPITRE II :
METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES

I. Méthodes de la chimie quantique :

I.1. Equation de Schrödinger :

L'équation de Schrödinger des états stationnaires [1] s'exprime par:

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

L'hamiltonien total H est défini par la somme d'opérateurs associés aux différents termes d'énergie (termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels d'attractions électrons-noyaux, de répulsions électrons-électrons et de répulsions noyaux-noyaux).

$$H = T_e + T_N + V_{Ne} + V_{ee} + V_{NN} \quad (2)$$

Notons que, l'équation de Schrödinger ne peut être résolue d'une manière exacte que pour les systèmes avec un seul électron comme l'atome d'hydrogène et les ions hydrogénoïdes. Pour des systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode de variations et méthode de perturbations). En tenant compte de l'approximation des noyaux fixes (Born-Oppenheimer), l'hamiltonien électronique peut s'écrire, en unités atomiques, comme suit [2]:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K}{R_{Ki}} + \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} + V_{NN} \quad (3)$$

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

I.2.1. Approximation du champ moyen de Hartree:

Cette approximation [3] consiste à remplacer l'interaction d'un électron i avec les autres électrons $j \neq i$ par l'interaction de l'électron i avec un champ moyen formé par le reste des électrons.

$$\frac{1}{2} \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} \approx \bar{U}(i) \quad (4)$$

En se basant sur le théorème des électrons indépendants, la fonction d'état totale s'écrit comme le produit de fonctions d'états mono-électroniques :

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \Psi_1(1) \cdot \Psi_2(2) \cdot \Psi_3(3) \dots \Psi_n(n) \quad (5)$$

1.2.2. Méthode de Hartree-Fock:

L'expression de la fonction d'état totale (eq. 5) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir compte de ces deux principes, Fock a exprimé la fonction d'état totale sous forme d'un déterminant de Slater. Pour un système à couches fermées ($n=2m$) [4], la forme abrégée de ce déterminant s'écrit, sur la base des spin-orbitales, comme suit:

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \left| \phi_1(1) \bar{\phi}_1(2) \dots \phi_m(2m-1) \bar{\phi}_m(2m) \right| \quad (6)$$

Avec :

$$\phi_1(1) \equiv \phi_1(1)\alpha(1) \quad (7)$$

$$\bar{\phi}_1(2) \equiv \phi_1(2)\beta(2) \quad (8)$$

ϕ_1 est la fonction. α et β sont les fonctions de spin associées aux deux valeurs du nombre quantique magnétique de spin ($m_s = \pm 1/2$).

L'énergie Hartree-Fock d'une molécule à couches fermées ($n=2m$) s'écrit:

$$E^{\text{HF}} = 2 \sum_{i=1}^m H_{ii}^c + \sum_{i<j}^m (2J_{ij} - K_{ij}) + V_{\text{NN}} \quad (9)$$

H_{ii}^c : l'intégrale mono-électronique de cœur

J_{ij} : l'intégrale bi-électronique coulombienne

K_{ij} : l'intégrale bi-électronique d'échange

$$H_{ii}^c(i) = \langle \phi_i(i) | h^c(i) | \phi_i(i) \rangle \quad (10)$$

Avec:

$$h^c(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_K \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (11)$$

$$J_{ij} = \langle \phi_i(i) \phi_j(i) | 1/r_{ij} | \phi_i(j) \phi_j(j) \rangle \quad (12)$$

$$K_{ij} = \langle \phi_i(i) \phi_j(i) | 1/r_{ij} | \phi_j(j) \phi_i(j) \rangle \quad (13)$$

Les équations mono-électroniques de Hartree-Fock s'écrivent:

$$F(i)\phi_i(i) = \varepsilon_i \phi_i(i) \quad (14)$$

F est l'opérateur mono-électronique de Fock et ε_i est l'énergie de l'orbitale moléculaire ϕ_i .

$$F(i) = h^c(i) + \sum_{j=1}^m [2J_j(i) - K_j(i)] \quad (15)$$

J_j : l'opérateur coulombien

K_j : l'opérateur d'échange

$$J_j(i) f(i) = f(i) \int |\phi_j(j)|^2 \frac{1}{r_{ij}} d\nu_j \quad (16)$$

$$K_j(i) f(i) = \phi_j(i) \int \frac{\phi_j^*(2) f(j)}{r_{ij}} d\nu_j \quad (17)$$

1.2.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

Dans la méthode de Hartree-Fock, les expressions analytiques des orbitales moléculaires ϕ_i sont inconnues. De ce fait, Roothaan [5] a utilisé l'approximation OM-CLOA qui consiste à exprimer une OM ϕ_i comme une combinaison linéaire d'OA φ_r :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^b C_{ir} \varphi_r \quad (18)$$

C_{ir} sont les coefficients à faire varier et b est le nombre d'OA combinées.

En procédant par la méthode des variations, les équations de Roothaan sont exprimées par le système séculaire suivant [5]:

$$\sum_{s=1}^b C_{ks} (F_{rs} - \varepsilon_k S_{rs}) = 0 \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (19)$$

avec:

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b P_{tu} \left[\langle rs | tu \rangle - \frac{1}{2} \langle ru | ts \rangle \right] \\ h_{rs}^c = \langle \varphi_r(i) | h^c(i) | \varphi_s(i) \rangle \\ P_{tu} = 2 \sum_{j=1}^m C_{tj}^* C_{uj}, \quad t = 1, 2, \dots, b, \quad u = 1, 2, \dots, b \\ S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \end{array} \right. \quad (20)$$

Où r, s, p et q désignent les OA, P_{tu} est l'élément de la matrice densité. Les termes $\langle rs | tu \rangle$ et $\langle ru | ts \rangle$ sont respectivement les intégrales biélectroniques coulombiennes et d'échange. S_{rs} est l'intégrale de recouvrement.

L'énergie totale Hartree-Fock-Roothaan d'une molécule à couches fermées ($n=2m$) peut s'écrire comme suit:

$$E_{\text{HFR}} = \sum_{i=1}^m \varepsilon_i + \frac{1}{2} \sum_{r<s}^m P_{rs} h_{rs}^c + V_{\text{NN}} \quad (21)$$

$$\text{Avec : } \varepsilon_i = h_{ii}^c + \sum_{j=1}^m (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (22)$$

1.2.4. Défauts de la méthode HFR (Hartree-Fock-Roothaan):

Le défaut majeur de la méthode HFR est l'utilisation d'une base finie (limitée) d'OAs $\phi_i = \sum_{r=1}^b C_{ir} \varphi_r$ alors qu'elle doit être infinie $\phi_i = \sum_{r=1}^{\infty} C_{ir} \varphi_r$. D'autre part, la méthode HFR ne tient pas compte de la corrélation électronique instantanée car le vrai potentiel de répulsions inter-électroniques $\sum_{i<j} 1/r_{ij}$ est remplacé par un potentiel moyen $\sum_{i<j} (2J_{ij} - K_{ij})$.

Pour corriger ces défauts, on fait appel aux méthodes Post-Hartree-Fock (MPn, CI,...) et aux méthodes DFT.

I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT):

I.3.1. Fondement de la théorie DFT:

Actuellement, la théorie de la fonctionnelle de densité « *Density Functional Theory* » est largement utilisée pour le calcul des propriétés électroniques des systèmes moléculaires [6,7]. Cette théorie consiste à utiliser une formulation variationnelle impliquant la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ au pour calculer l'énergie de l'état fondamental et les propriétés électroniques d'un système à n électrons.

- **1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn:**

« L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental $\rho_0(x,y,z)$ » [8].

Pour un système de n électrons l'expression de l'Hamiltonien total est donné par :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) \quad (23)$$

$v(\mathbf{r}_i)$ exprime le potentiel externe exercé par les noyaux sur la densité ponctuelle au point \mathbf{r}_i .

$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (24)$$

La somme des densités ponctuelles sur tout l'espace est égale au nombre total d'électrons n :

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \quad (25)$$

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

$$E_0[\rho_0] = V_{Ne}[\rho_0] + T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (26)$$

Avec : $V_{Ne}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (27)$

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie est écrit comme :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (28)$$

$$\text{Avec : } F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (29)$$

La fonctionnelle $F[\rho_0]$ est inconnue.

- **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn:**

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

$$E_0 \leq E[\rho] \quad (30)$$

C'est-à-dire que la densité électronique correspondant à l'état fondamental est unique et elle minimise l'énergie (principe variationnel).

1.3.2 Méthode de Kohn et Sham:

Les théorèmes de Hohenberg-Kohn ont bien démontré l'existence de la fonctionnelle d'énergie mais ils ne donnent pas une procédure calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 . En 1965, Kohn et Sham (KS) ont proposé une méthode adéquate calculer E_0 à partir de ρ_0 [9]. Ils ont suggéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissants. Le système de référence est choisi de telle façon à avoir :

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (31)$$

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

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n h_i^{ks} \quad (32)$$

avec:

$$h_i^{ks} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (33)$$

Donc, pour l'électron i les équations de Kohn et Sham s'expriment comme suit :

$$h_i^{ks} \theta_i^{ks} = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks} \quad (34)$$

θ_i^{ks} : est l'orbitale de Kohn et Sham de l'électron i .

• **Terme d'échange-corrélation**

Soit $\Delta\bar{T}$ la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système de référence (électrons non interagissants).

$$\Delta\bar{T}[\rho] \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad (35)$$

et

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (36)$$

$\Delta\bar{V}_{ee}$ est la différence entre la répulsion électronique réelle et la répulsion coulombienne entre deux densités ponctuelles. L'expression de l'énergie est:

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (37)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation est exprimée par :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (38)$$

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (39)$$

La densité électronique ρ_0 est calculée par les orbitales de Kohn et Sham selon la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{ks}|^2 \quad (40)$$

L'énergie E_0 peut s'écrire :

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} dr_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{ks}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{ks}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (41)$$

L'équation des valeurs propres correspondante peut également s'écrire sous la forme :

$$\left[-1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{ks}(1) = \epsilon_i^{ks} \theta_i^{ks}(1) \quad (42)$$

Le potentiel d'échange-corrélation v_{xc} exprime la dérivée de l'énergie échange-corrélation

E_{xc} par rapport à la densité électronique :

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (43)$$

Notons qu'il existe de nombreuses approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

1.3.3. Approximation de la densité locale LDA:

Plusieurs approximations ont été proposées dans le but de trouver une expression pour le terme d'échange-corrélation. L'approximation de la densité locale (LDA) consiste à considérer que la densité électronique varie lentement en fonction de la position.

L'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho_s]$ s'écrit de la forme :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc}(\rho) d\mathbf{r} \quad (44)$$

ϵ_{xc} est l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme de deux contributions :

$$\epsilon_{xc}(\rho) = \epsilon_x(\rho) + \epsilon_c(\rho) \quad (45)$$

Avec:

$$\epsilon_{xc}(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(\mathbf{r}))^{1/3} \quad (46)$$

Donc :

$$E_x^{\text{LDA}} = \int \rho \varepsilon_x \, d\mathbf{r} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(\mathbf{r})]^{4/3} \, d\mathbf{r} \quad (47)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho)$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [10, 11].

Fonctionnelles E_x et E_c :

L'énergie E_{xc} d'échange-corrélation est définie comme la somme de deux fonctionnelles d'échange E_x et de corrélation E_c :

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad (48)$$

E_x c'est l'énergie d'échange et E_c est l'énergie de corrélation.

L'expression de l'énergie est exprimée de la même manière de l'énergie d'échange dans la méthode de Hartree-Fock HF. E_x est obtenue en remplaçant les orbitales de HF par les orbitales de Kohn et Sham.

$$E_x = -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \theta_i^{\text{ks}}(1) \theta_j^{\text{ks}}(2) | 1/r_{12} | \theta_j^{\text{ks}}(1) \theta_i^{\text{ks}}(2) \rangle \quad (49)$$

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

$$E_c = E_{xc} - E_x \quad (50)$$

1.3.4. Approximation de la densité de spin locale LSDA :

L'approximation de la densité de spin locale (LSDA) est une extension de l'approximation LDA, elle donne de meilleurs résultats que l'approximation LDA pour les molécules à couches ouvertes et les géométries moléculaires proches de la dissociation. L'approximation LSDA ressemble conceptuellement aux calculs UHF car elle traite différemment les orbitales des électrons ayant des spin opposés ($\theta_{i\alpha}^{\text{KS}}$ pour les électrons de spin α et $\theta_{i\beta}^{\text{KS}}$ pour les électrons de spin β). Par la suite l'énergie E_{xc} d'échange-corrélation est définie comme :

$$E_{xc} = E_{xc} [\rho^\alpha, \rho^\beta] \quad (51)$$

1.3.5. Approximation du Gradient Généralisé (GGA):

Les approximations de type LDA et LSDA sont basées sur le fait que la densité électronique ρ est uniforme et varie très peu avec la position. En revanche, l'approximation du gradient généralisé GGA (*Generalized gradient approximation*) permet d'améliorer l'approximation LDA par l'ajout du gradient (première dérivée) des densités.

L'énergie d'échange-corrélation s'écrit alors:

$$E_{xc}^{GGA} = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \Delta\rho) dr \quad (52)$$

ε_{xc}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation.

E_{xc}^{GGA} est exprimé par les deux contributions: échange et corrélation:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (53)$$

Remarque :

Il existe plusieurs fonctionnelles qui ont été développées pour les termes d'échange et corrélation. Parmi ces fonctionnelles d'échange à savoir : Becke (B88) [12] et de Perdew et Wang (PW91) [13]. Pour la corrélation, on trouve les fonctionnelles de Perdew (P86) [13], de Lee, Yang et Parr (LYP) et de Perdew et Wang (PW91) [13].

1.3.6. Approximation méta-GGA :

L'approximation méta-généralisée du gradient (M-GGA) est une approche plus récente qui tient compte non seulement du gradient (première dérivée) mais du laplacien (dérivée seconde) de la densité ainsi que la densité d'énergie cinétique pour un meilleur traitement de l'énergie d'échange-corrélation. La précision des fonctionnelles dérivant de cette approximation sont souvent du même ordre de celles appartenant à l'approximation GGA [14].

Pour l'approximation (M-GGA), l'énergie d'échange-corrélation s'écrit comme :

$$E_{xc}^{MGGA} = \int f(\rho^\alpha, \rho^\beta, \nabla\rho^\alpha, \nabla\rho^\beta, \nabla^2\rho^\alpha, \nabla^2\rho^\beta, \tau_\alpha, \tau_\beta) dr \quad (54)$$

Où la densité d'énergie cinétique de Kohn – Sham pour les électrons de spin- α est définie par :

$$\tau_\alpha = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla\theta_{i\alpha}^{KS}|^2 \quad (55)$$

1.3.7. Fonctionnelle hybride B3LYP:

Les fonctionnelles hybrides ont été développées sur la base des approximations GGA et méta-GGA.

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) basé sur l'approximation GGA consiste à mélanger plusieurs fonctionnelles de différentes méthodes selon l'équation suivante [15] :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{exact} + a_x E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (56)$$

E_x^{LDA} , E_x^{B88} , E^{HF} sont les fonctionnelles d'échange local de Becke et l'énergie d'échange HF respectivement.

E_c^{VWN} est la fonctionnelles de corrélation locale et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr E_c^{LYP} .

Les valeurs des 3 paramètres d'ajustement sont: $a_0 = 0.20$; $a_x = 0.72$; $a_c = 0.81$

La fonctionnelle hybride B3LYP est considérée parmi les fonctionnelles les plus réussites de la DFT. Néanmoins, il s'avère que cette fonctionnelle présente quelques limitations comme La sous-estimation des énergies correspondantes aux interactions de van der Waals, la sous-estimation des hauteurs de barrière énergétique [16].

1.3.8. Les fonctionnelles du Minnesota

Truhlar et ses collaborateurs ont développé une série de fonctionnelles du Minnesota type méta-GGA telles que (M05, M05-2X, M06, M06-2X, M06-HF, M06-L) [17–20]. Cette famille de fonctionnelles a été développée à l'université du Minnesota en 2005 et 2006.

Ces fonctionnelles tiennent compte des interactions à courte et moyenne distance, elles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèces chimiques et chaque fonctionnelle possède une valeur différente d'échange Hartree-Fock. Par exemple, M05-2X contient 56% (2X signifie le double d'échange HF que M05). M06 contient 27% d'échange HF alors que M06-2X contient le double (54%). La fonctionnelle M06-HF contient 100% d'échange HF.

Les deux fonctionnelles M05-2X et M06-2X ont montré une très bonne performance pour les calculs thermochimiques et cinétiques et pour les interactions non covalentes [16].

L'énergie d'échange-corrélation pour la fonctionnelle M05-2X est de la forme suivante :

$$E_{xc}^{hyb} = 0.56E_x^{HF} + 0.44E_x^{DFT} + E_c^{DFT} \quad (57)$$

Cette fonctionnelle contient 56% d'échange HF, 44% d'échange DFT et 100% de corrélation DFT.

L'énergie d'échange-corrélation pour la fonctionnelle M06-2X est donnée par la forme suivante :

$$E_{xc}^{hyb} = 0.54E_x^{HF} + 0.46E_x^{DFT} + E_c^{DFT} \quad (58)$$

Cette fonctionnelle contient 54% d'échange HF, 46% d'échange DFT et 100% de corrélation DFT.

1.4 Bases d'orbitales atomiques :

Il existe deux types de fonctions de base qui sont largement utilisés dans les calculs. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [12] et celles de Type Gaussiennes (GTO).

Les orbitales de type Slater (STOs) sont définies par:

$$\Psi_{nlm} = N_n r^{n*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (59)$$

Où N_n est la constante de normalisation et ζ est l'exposant de Slater, $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ sont les parties angulaires.

De point de vue numérique, le calcul d'intégrales moléculaires avec les STO est fastidieux. Pour cette raison, les programmes *ab initio* de la chimie quantique utilisent les orbitales de type gaussien (GTOs). Les GTO ont été proposées par Boys en 1951 [13, 21].

$$g(\alpha, \vec{r}) = cX^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (60)$$

α est une constante déterminant la taille de la fonction. La somme $(n+l+m)$ définit le type de l'orbitale atomique.

L'utilité des fonctions gaussiennes est justifiée par le fait que « Le produit de deux orbitales type gaussiennes centrées en deux points A et B est équivalent à une gaussienne centrée en un point C situé sur le segment AB ». Cette caractéristique facilite énormément le calcul d'intégrales biélectroniques.

Les bases gaussiennes présentent une mauvaise représentation des orbitales atomiques à l'origine et aux grandes distances. Pour cela, des combinaisons linéaires de gaussiennes sont utilisées comme fonctions de base pour remédier cet inconvénient. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Une fonction gaussienne contractée (CGTO) est une combinaison linéaire de gaussiennes primitives (PGTO):

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (61)$$

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

1.4.1. Base minimale STO-3G :

La base STO-3G, nommée aussi « base minimale », est la base la plus simple des bases gaussiennes. Le sigle « 3G » signifie que chaque orbitale atomique de type Slater (STO) est représentées par une combinaison linéaire de trois fonctions gaussiennes.

I.4.2. Bases de Pople N-MLG (split valence) :

La famille des bases notées N-MLG split valence ont été proposées par Pople et ses collaborateurs qui ont exprimé les orbitales de cœur par une combinaison linéaire de N gaussiennes et les orbitales de valences sont décrites par deux ensembles de gaussiennes primitives : M gaussiennes pour les orbitales proches du noyau (inner) et L gaussiennes pour ceux plus loin du noyau (outer) [22].

Parmi les bases les plus connues de cette famille on a :

- ✓ *Split valence double zêta (3-21G)* [23]: les orbitales des couches internes sont décrites par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de valence sont décrites par une contraction de 2 primitives pour les orbitales proches du noyau alors que et les orbitales éloignées sont exprimées par une 1 seule gaussienne primitive.
- ✓ *Split valence triple zêta (6-311G)* [24] : les orbitales de couches internes sont décrites par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

Pour une meilleure amélioration de la performance des fonctions de base gaussiennes on peut considérer la déformation des orbitales de valence lors de la déformation du nuage électronique en introduisant des orbitales de polarisation [25] tels que les orbitales de nombre quantique secondaire de type p, d pour l'hydrogène ; d, f et g pour les éléments de la 2^{ème} et la 3^{ème} ligne du tableau périodique.

Par exemple, la base 6-31G(d,p) signifie qu'un jeu de fonctions p a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions d ont été ajoutées aux autres atomes (or que hydrogènes).

Également, une autre méthode qui permet d'améliorer la description du nuage électronique et qui consiste à ajouter les orbitales diffuses particulièrement pour les systèmes anioniques et les composés chimiques présentant plusieurs doublets électroniques libres.

Chapitre II: Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

Par exemple dans la base 6-31+G(d) le signe + signifie la présence d'orbitales diffuses pour les atomes lourds et la base 6-311++G(d) est une base avec des orbitales diffuses sur tous les atomes.

I.5. Les méthodes de la solvation :

Il existe deux façons de modéliser un solvant explicite et implicite (*Schéma II.1*). La différence fondamentale entre ces deux modèles est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière atomique (par dynamique moléculaire classique ou quantique) tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum de constante diélectrique « ϵ », à la place de molécules, le soluté est placé dans une cavité de forme définie date des travaux de Kirkwood [26] et Onsager concernant les effets de solvation sur les molécules polaires [27–29].

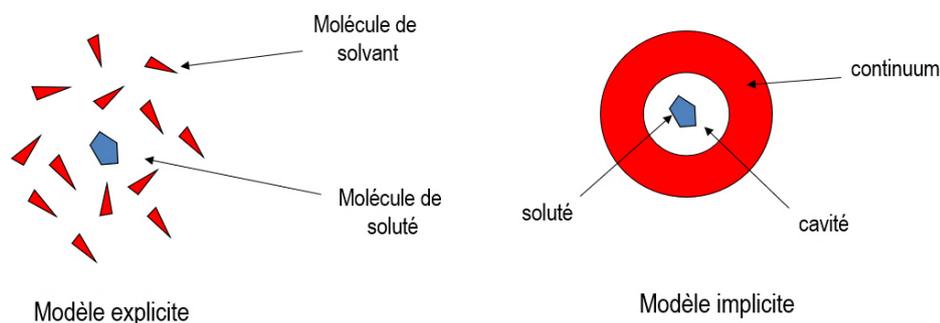


Schéma II.1. Modèles de solvation explicite et implicite

I.5.1. Processus SCRF:

Le schéma 2 représente trois manières de construire les cavités.

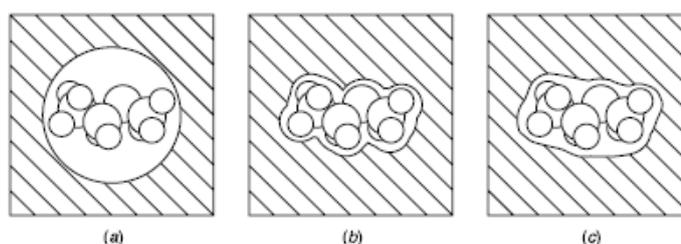


Schéma II.2.

- (a) un soluté placé dans une cavité sphérique
- (b) un soluté placé dans une cavité formée en assemblant les sphères atomiques de rayons de van der Waals
- (c) un soluté placé dans une cavité formée par la surface accessible au solvant.

La construction de la cavité nécessite une quantité d'énergie positive appelée l'énergie libre de cavitation (ΔG_{cav}). Cette énergie dépend de la forme de la cavité ainsi que la nature du solvant. Une fois le soluté est placé dans la cavité, il commence à interagir avec le continuum. Il existe trois types d'interactions soluté-continuum : interactions électrostatiques (ΔG_{elec}), répulsives et dispersives (*Schéma II.3*).

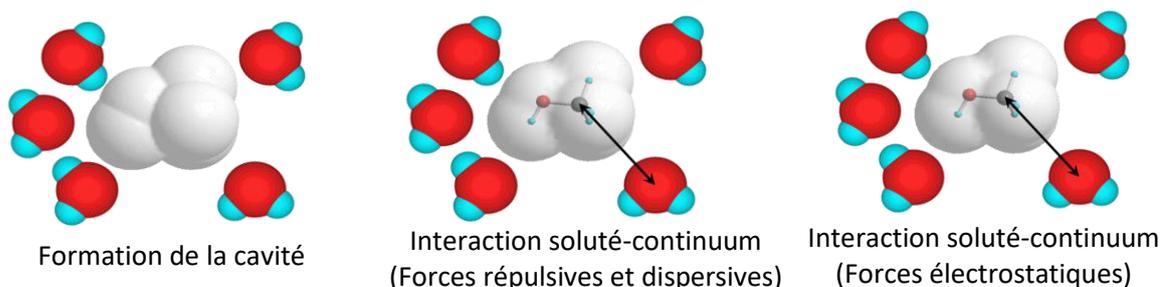


Schéma II.3. Représentation schématique du processus de solvation

L'interaction d'une molécule dans sa cavité est résolue d'une manière auto-cohérente (SCRF): la surface de la cavité du continuum est polarisée par la distribution de charge du soluté et cela conduit à apparition des charges à l'interface soluté-continuum. Ces charges engendrent un potentiel de réaction qui à son tour, modifie la densité électronique du soluté et une nouvelle modification de la distribution de charges à l'interface soluté-continuum apparaît et ainsi de suite jusqu'à l'obtention de la convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique est appelé la contribution électrostatique (ΔG_{elec}) et il est toujours négatif.

Les deux termes de dispersion/répulsion sont souvent associés, ces deux derniers ($\Delta G_{\text{disp}}, \Delta G_{\text{rép}}$) définissent l'interaction du soluté avec le solvant à l'interface de la cavité, et donne une contribution négative/positive à la variation d'énergie.

Finalement, l'énergie totale d'interactions c'est la somme d'un terme électrostatique et de trois termes non-électrostatiques :

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{rép}} \quad (62)$$

1.5.2. Modèle PCM:

Le modèle PCM [30–32] permet de définir la cavité du soluté comme un assemblage de sphères atomiques de Van der Waals. Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de cette cavité. La surface de cette cavité est découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques (appelées tesserae ou tuiles) (*Figure II.1*)

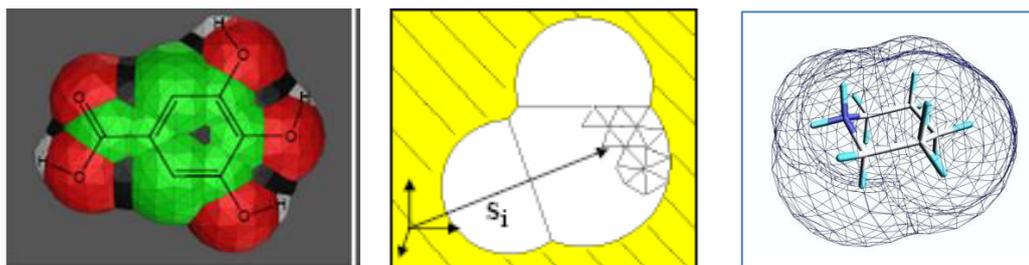


Figure II.1. Découpage de la surface d'une cavité en un ensemble de tesserae.

1.5.3. Modèle SMD:

Le modèle SMD [33] est un modèle de solvation continuum universel basé sur la densité de charge d'un soluté interagissant avec le milieu diélectrique «continuum» qui est le solvant. Le mot "universel" désigne son applicabilité à tout soluté chargé ou non chargé dans n'importe quel solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs clés sont connus. Le mot "continuum" indique que le solvant n'est pas représenté explicitement comme une collection de molécules de solvant discrètes mais plutôt comme un milieu diélectrique avec des tensions superficielles à l'interface soluté-solvant.

Selon le modèle SMD, l'énergie libre de solvation se décompose en trois composantes suivant la relation :

$$\Delta G_s = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{CONC} \quad (63)$$

ΔG_{ENP} désigne les termes de l'énergie libre (électronique (E), nucléaire (N), et La polarisation du continuum (P). Si la géométrie est la même dans la phase gazeuse et en solution l'énergie ΔG_{ENP} devienne ΔG_{EP} .

ΔG_{CDS} désigne les termes de l'énergie libre de cavitation (C), les variations de l'énergie de dispersion (D), et les changements structuraux du solvant (S).

ΔG_{CONC} désigne le terme de correction de la variation de l'énergie libre ΔG entre l'état standard en phase gazeuse (1 atm) et l'état standard en en solution (1 M).

De la même manière que le modèle PCM, le calcul de l'énergie ΔG_{EP} est basé du champ de réaction auto-cohérent donnée par l'expression suivante :

$$\Delta G_{EP} = \left\langle \Psi \left| H^{(0)} - \frac{e}{2} \phi \right| \Psi \right\rangle + \frac{e}{2} \sum_k Z_k \phi_k - \left\langle \Psi^0 \left| H^0 \right| \Psi^0 \right\rangle \quad (64)$$

Avec:

e est l'unité atomique de la charge:

ϕ_k est le champ de réaction évaluée à l'atome k et Z_k est l'numéro atomique de l'atome k ,

$H^{(0)}$ est l'Hamiltonien électronique de soluté.

$\Psi^{(0)}$ est la fonction d'onde électronique dans la phase gazeuse.

Ψ est la fonction d'onde électronique polarisée de soluté en solution.

II. Les méthodes de la thermodynamique statistique

La thermodynamique statistique est une discipline qui permet de lier entre les propriétés microscopiques d'un système (énergie, entropie, enthalpie, l'enthalpie libre...), et ses propriétés macroscopiques (équations d'état, chaleur spécifique...)[34–36].

Tout d'abord pour étudier les propriétés d'un ensemble notamment un système il faut introduire deux notions importantes tel que la distribution de Boltzmann et la fonction de partition [36].

II.1. La distribution de Boltzmann :

La distribution de Boltzmann est considéré comme l'une des quantités les plus importante et fondamentale de la mécanique statistique, elle permet de prévoir la population des états d'un système, son expression est donnée par [36]:

$$\frac{n_i}{N} = \frac{g_i e^{-\beta \epsilon_i}}{\sum_i e^{-\beta \epsilon_i}} \quad (65)$$

Avec : $\beta = \frac{1}{K_B T}$

T représente la température thermodynamique, K_B est la constante de Boltzmann, n_i est le nombre de molécules à l'état i excité, g_i c'est le degré de dégénérescence, et N est le nombre total de molécules avec :

$$N = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_i \quad (66)$$

II.2. La fonction de partition :

La fonction de partition moléculaire notée «q», dérive de la loi de distribution de Boltzmann, est un outil principal de la thermodynamique statistique. Toute information correspondante à un système macroscopique est calculée à partir de cette fonction qui permet de donner une idée sur le nombre des états accessibles thermodynamiquement par une molécule à une température définie.

La fonction de partition est définie comme le produit de fonctions de partition relatives aux quatre types de mouvement (translation, rotation, vibration, et électronique). Pour définir la fonction de partition, il est nécessaire de faire appel à la statistique de distributions donnée par l'équation de Boltzmann (eq. 56) [37].

$$\frac{n_i}{N} = \frac{g_i e^{-\beta \epsilon_i}}{\sum_i e^{-\beta \epsilon_i}} \quad (67)$$

Le rapport $\frac{n_i}{N}$ représente la fraction de particules qui se trouve dans l'état i avec l'énergie ε_i , ce rapport exprime une probabilité P_i à l'état i tel que :

$$P_i = \frac{n_i}{N} = \frac{g_i e^{-\beta \varepsilon_i}}{\sum_i e^{-\beta \varepsilon_i}} = \frac{g_i e^{-\beta \varepsilon_i}}{q} \quad (68)$$

La fonction de partition moléculaire est donné comme suit:

$$Q(V, T, N) = \sum_i g_i e^{-\beta \varepsilon_i} \quad (69)$$

la fonction de partition peut être écrite comme suit :

$$Q(V, T, N) = q_T q_{Rot} q_{Vib} q_{Elec} \quad (70)$$

et finalement on aura :

$$Q(V, T, N) = \sum_i g_{ei} e^{-E_{ei}/K_B T} \sum_i g_{ri} e^{-E_{ri}/K_B T} \sum_i g_{vi} e^{-E_{vi}/K_B T} \sum_i g_{ni} e^{-E_{ni}/K_B T} \quad (71)$$

II.3. Grandeurs thermodynamiques :

Les grandeurs thermodynamiques tels que l'enthalpie, l'entropie, l'énergie libre de Gibbs, etc, peuvent être exprimées en fonction de la fonction de partition « q » comme suit :

II.3.1. Energie interne :

L'énergie interne de symbole E ou U est donnée par l'expression suivante [38, 39]:

$$E = U - U_0 = - \left(\frac{\partial \ln q}{\partial \beta} \right)_v \quad (72)$$

$$E = U - U_0 = N_{Av} K_B T^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_v \quad (73)$$

$$E = U - U_0 = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_v \quad (74)$$

avec :

$$N_{Av} K_B = R$$

II.3.2 Entropie statistique :

De la même manière que énergie interne, la fonction de partition « q » et la contribution d'entropie « S » sont liées entre eux [37], cette relation est donnée par l'expression suivante [36]:

$$S = nRT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + nR \ln \left(\frac{q(V, T)}{N} \right) + nR \quad (75)$$

Avec : $N_{Av} K_B = R$, $n = N/N_{Av}$

II.3.3 Enthalpie :

L'enthalpie H pour un système thermodynamique est calculée suivant l'équation suivante :

$$H = U + PV = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_V + RTV \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T \quad (76)$$

Avec :

$$P = - \left(\frac{\partial A}{\partial V} \right)_T + RT \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T \quad (77)$$

II.3.4 Energie libre de Gibbs :

L'énergie libre de Gibbs ΔG , nous renseigne sur la spontanéité d'une réaction chimique, elle dépend de l'enthalpie et l'entropie et elle est donnée par la relation suivante :

$$G = H - TS = RTV \left(\frac{\partial \ln q}{\partial V} \right)_T + RT \ln q \quad (78)$$

II.4. Contribution des différents mouvements à la fonction de partition :

- **Contribution de la translation :**

Le modèle du puits de potentiel infini (PPI), est un modèle quantique simple. Pour une molécule de masse « M » placée dans un PPI de longueur « l » les niveaux d'énergie sont donnés par l'équation suivante :

Chapitre II: Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8ml^2} \quad \text{Avec : } n = 1, 2, \dots \quad (79)$$

D'autre part la fonction de partition est donnée par :

$$q_{\text{trans}} = \sum_{n=1}^{\infty} e^{-(n^2-1)\beta\epsilon} = \int_1^{\infty} e^{-(n^2-1)\beta\epsilon} dn = \int_0^{\infty} e^{-n^2\beta\epsilon} dn \quad (80)$$

Après intégration on obtient la fonction de partition de translation suivant la longueur l (à une seule dimension) [36, 40]:

$$q_{\text{trans}} = \left(\frac{2\pi m K_B T}{h^2} \right)^{1/2} l \quad (81)$$

Où m c'est la masse de la molécule, h c'est la constante de Planck

Ensuite, la fonction de partition pour un mouvement en trois dimensions s'écrit donc :

$$q_{\text{trans}} = \left(\frac{2\pi m K_B T}{h^2} \right)^{3/2} V \quad (82)$$

Notons que, dans l'équation (79) le volume est inconnu, dans ce cas on utilise la loi des gaz parfait $PV = nRT$ on obtient donc :

$$V = \frac{K_B T}{P} \quad (83)$$

L'expression de la fonction de partition devient alors :

$$q_{\text{trans}} = \left(\frac{2\pi m K_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{K_B T}{P} \quad (84)$$

La dérivée partielle de $\ln q_{\text{trans}}$ par rapport à T nous donne :

$$\left(\frac{\partial \ln q_{\text{trans}}}{\partial T} \right)_V = \frac{3}{2T} \quad (85)$$

Cette équation nous aide à calculer l'expression de l'énergie E et l'entropie S comme suit :

- La contribution à l'énergie interne due à la translation est donnée par :

$$E_{\text{trans}} = N_A K_B T^2 \left(\frac{\partial \ln q}{\partial T} \right)_v = RT^2 \left(\frac{3}{2T} \right) = \frac{3}{2} RT \quad (86)$$

- En incluant le facteur « e » qui vient de l'approximation de Stirling, l'expression de l'entropie de translation est donnée par :

$$S_{\text{trans}} = R \left(\ln q_t e + T \left(\frac{3}{2T} \right) \right) = R \left(\ln q_t + 1 + \frac{3}{2} \right) = R \ln q_t + \frac{5}{2} R \quad (87)$$

- **Contribution du mouvement électronique :**

Les écarts des niveaux d'énergie électronique par rapport à l'état fondamentale sont généralement très grands et cela implique que dans la majorité des cas on a $q^E = 1$.

Pr contre, dans le cas des atomes ou molécules ayant des états fondamentaux dégénérés on obtient alors [36, 40] :

$$q_{\text{elect}} = \sum_{i=0}^{\infty} g_i e^{-\varepsilon_i/KT} \approx g_0 e^{-\varepsilon_0/KT} = \text{cste} \quad (88)$$

Où g_i représente la dégénérescence du niveau d'énergie ε_i .

- Pour le mouvement électronique l'énergie interne E_{elec} est nulle.

- L'entropie due au mouvement électronique est de :

$$S_{\text{elec}} = R \left(\ln q_e + T \left(\frac{\partial \ln q_e}{\partial T} \right)_v \right) = R (\ln q_e + 0) \quad (89)$$

- **Contribution du mouvement de rotation :**

La fonction de partition moléculaire de rotation se divise en deux [40]:

- Molécules linéaires
- Molécules non linéaire

Dans le cadre du modèle de rotateur rigide, l'énergie de rotation d'une molécule avec le moment d'inertie « I » est donnée comme suit :

$$\varepsilon_j = J(J+1) \frac{h^2}{8\pi^2 I}, \quad \text{Avec : } J = 0, 1, 2, \dots \quad (90)$$

- **Molécules linéaires :**

La fonction de partition pour une molécule linéaire est donnée par l'expression suivante :

$$q_r = \frac{8\pi^2 I K T}{h^2 \sigma} = \frac{K T}{h c \bar{B}} \quad (91)$$

$$\text{Avec } \bar{B} = \frac{h}{8\pi^2 c I}$$

« σ » représente le nombre de symétrie de la molécule.

La fonction de partition du mouvement de rotation peut être écrite d'une autre manière comme :

$$q_r = \frac{1}{\sigma_r} \left(\frac{T}{\theta_r} \right), \quad \text{Avec } \theta_r = \frac{h^2}{8\pi^2 I K_B} \quad (92)$$

- Pour le mouvement de rotation, l'expression de l'énergie est de :

$$E_r = R T^2 \left(\frac{\partial \ln q_r}{\partial T} \right)_v = R T^2 \left(\frac{1}{T} \right) = R T \quad (93)$$

- L'expression de l'entropie de rotation est donnée par :

$$S_r = R \left(\ln q_r + T \left(\frac{\partial \ln q_r}{\partial T} \right)_v \right) = R (\ln q_r + 1) \quad (94)$$

- **Molécules non linéaires :**

Dans le cas des molécules non linéaires, la fonction de partition de rotation est donnée par :

$$q_r = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_r} \left(\frac{T^{3/2}}{(\theta_{r,x} \theta_{r,y} \theta_{r,z})^{1/2}} \right) \quad (95)$$

- L'expression de l'énergie interne de rotation est:

$$E_r = RT^2 \left(\frac{\partial \ln q_r}{\partial T} \right)_v = RT^2 \left(\frac{3}{2T} \right) = \frac{3}{2} RT \quad (96)$$

- L'entropie de rotation est donnée comme suit :

$$S_r = R \left(\ln q_r + T \left(\frac{\partial \ln q_r}{\partial T} \right)_v \right) = R \left(\ln q_r + \frac{3}{2} \right) \quad (97)$$

- **Contribution du mouvement de vibration :**

Il existe deux manières pour calculer la fonction de partition, tout dépend du point zéro d'énergie qu'on choisit, l'une est par rapport au bas du puits de l'énergie potentielle (Bot), l'autre c'est à partir du premier niveau vibrationnel ($V=0$) [40].

Lorsqu'on choisit le bas du puit (Bot) comme référence, la fonction de partition de la contribution de vibration s'écrit comme indique l'équation suivante:

$$q_v = \frac{e^{-\theta_v/2T}}{1 - e^{-\theta_v/T}} \quad (98)$$

Et si on choisit le premier niveau d'énergie vibratoire comme étant le point zéro de l'énergie ($V = 0$), la fonction de partition pour chaque niveau vibratoire s'écrit comme :

$$q_v = \frac{1}{1 - e^{-\theta_{v,k}/T}} \quad (99)$$

Avec θ_{vib} est la température vibrationnel est elle est donnée par :

$$\theta_{vib} = hv/K_B$$

- L'énergie interne de la contribution de vibration est la suivante :

$$E_v = R \sum_K \theta_{v,k} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{-\theta_{v,k}/T} - 1} \right) \quad (100)$$

- L'entropie du mouvement de vibration est également donnée par :

$$S_v = R \sum_K \frac{\theta_{v,k}/T}{e^{-\theta_{v,k}/T} - 1} - \ln(1 - e^{-\theta_{v,k}/T}) \quad (101)$$

III. Théorie de l'état de transition

II.1. Introduction :

La théorie des états de transition développée par Eyring en 1931 [41], également appelée théorie des complexes activés ou théorie des taux de réaction absolus. Cette théorie permet de décrire un « état de transition » qui se produit dans l'espace entre les réactifs et les produits dans une réaction chimique élémentaire. Sur le chemin de réaction entre l'état dans lequel les molécules existent en tant que réactifs et l'état dans lequel elles existent en tant que produits, il existe un état intermédiaire appelé état de transition (état d'équilibre) pour laquelle l'énergie potentielle a une valeur maximale. L'espèce qui se forme pendant l'état de transition est connue sous le nom de « complexe activé » [42, 43] (**Figure II.2**).

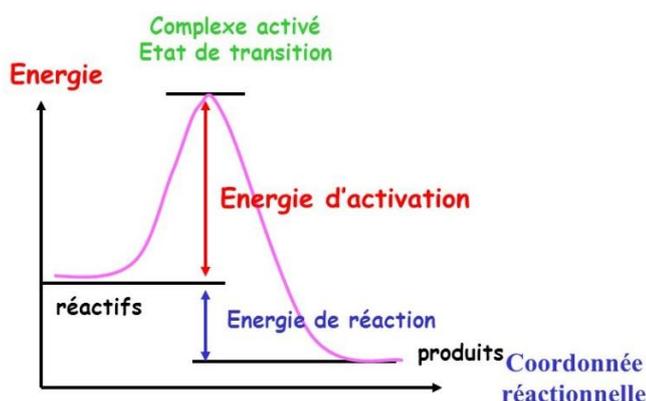


Figure II.2. Illustration schématique du chemin de la réaction

Cette théorie est largement utilisée pour modéliser et prédire le déroulement des réactions biochimiques tels que les réactions catalysées par des enzymes dans le corps humain. En connaissant les états de transition possibles qui se forment dans une réaction donnée, donc il devient possible de déterminer les grandeurs thermodynamiques comme l'enthalpie d'activation, l'entropie d'activation et l'énergie libre d'activation de Gibbs, et par conséquent, on peut déterminer la vitesse de réaction.

Il existe trois facteurs majeurs sur lesquelles s'appuie la théorie de l'état de transition et qui déterminent si une réaction chimique se produira ou non. Ces facteurs sont les suivants [44]:

- La concentration et la vitesse à laquelle le complexe activé se décompose.

Chapitre II: Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

- Le complexe activé est en équilibre spécial (quasi-équilibre) avec les molécules réactives.
- Le mécanisme par lequel le complexe activé peut soit être converti en produits, soit redevenir en réactifs.

Dans ce cas, la constante de vitesse k donnée par l'équation d'Eyring est la suivante :

$$k_{\text{TST}} = \frac{k_B T}{h} \exp^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (102)$$

Avec k_B est les constantes de Boltzmann, h est la constante de Planck, T représente la température absolue, ΔG^\ddagger exprime l'énergie libre d'activation et R est la constante des gaz parfaits.

Comme chaque théorie, la théorie des états de transition (TST) a des limitations. Le défaut majeur de la TST c'est la négligence des effets tunnels. C'est la raison pour laquelle il existe de nombreuses améliorations de cette théorie en incluant les corrections quantiques à effets tunnels.

II.2. Effet Tunnel

En mécanique quantique, l'effet tunnel signifie la propriété que possède une particule de pénétrer une barrière de potentiel d'une largeur limitée, même si l'énergie totale de la particule est inférieure à l'énergie minimale requise pour franchir cette barrière.

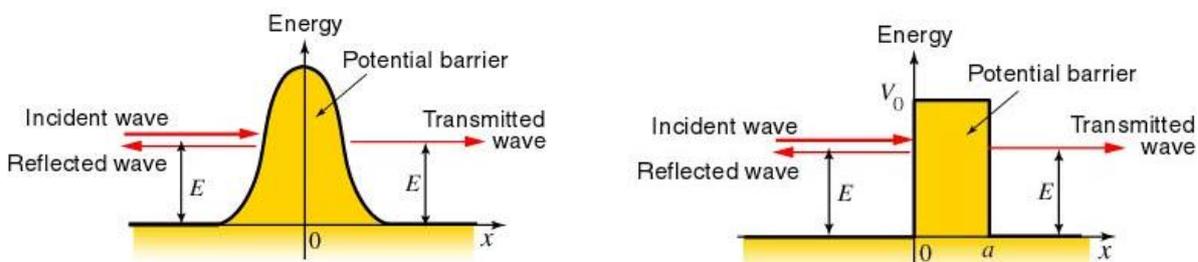


Figure II.3. Illustration schématique expliquant l'effet Tunnel

Généralement, dans la théorie TST, les constantes de vitesse prédites sont trop faibles par rapport aux constantes de vitesses expérimentales. Pour cette raison, c'est

Chapitre II: Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

important d'introduire les corrections d'effet tunnel unidimensionnel dans la théorie des états de transition et la manière la plus simple d'inclure l'effet tunnel implique la transmission quantique à travers une barrière de potentiel adiabatique vibratoire exprimé par l'équation de Wigner [45] :

$$k_{\text{TST/W}} = \chi(T)k_{\text{TST}} \quad (103)$$

Avec:

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h|\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \quad (104)$$

$\chi(T)$ est le coefficient de transmission, ω^\ddagger est la fréquence imaginaire correspond au TS, h est la constante de Planck, k_B est la constante de Boltzmann, T désigne la température absolue.

Références bibliographiques :

- [1] Schrödinger, E. Quantisierung als Eigenwertproblem. *Ann. Phys.*, 1926, 385 (13), 437–490. <https://doi.org/10.1002/andp.19263851302>.
- [2] Born, M.; Oppenheimer, J. R.; Physik, A. On the Quantum Theory of Molecules. 32.
- [3] Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1928, 24 (1), 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- [4] Slater, J. C. Molecular Energy Levels and Valence Bonds. *Phys. Rev.*, 1931, 38 (6), 1109–1144. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.38.1109>.
- [5] Roothaan, C. C. J. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.*, 1951, 23 (2), 69–89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>.
- [6] Dreizler, R. M.; Gross, E. K. U. *Density Functional Theory*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1990. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-86105-5>.
- [7] Parr, R. G. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry*; Fukui, K., Pullman, B., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1980; pp 5–15. https://doi.org/10.1007/978-94-009-9027-2_2.
- [8] Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, 1964, 136 (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- [9] Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, 1965, 140 (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [10] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.*, 1980, 58 (8), 1200–1211. <https://doi.org/10.1139/p80-159>.
- [11] Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, England ; Hoboken, NJ, 2007.
- [12] Slater, J. C. Atomic Shielding Constants. *Phys. Rev.*, 1930, 36 (1), 57–64. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.36.57>.
- [13] Boys, S.F. Electronic Wave Functions II. A Calculation for the Ground State of the Beryllium Atom. *Proc. R. Soc. Lond. A*, 1950, 201 (1064), 125–137. <https://doi.org/10.1098/rspa.1950.0047>.
- [14] Zahariev, F.; Leang, S. S.; Gordon, M. S. Functional Derivatives of Meta-Generalized Gradient Approximation (Meta-GGA) Type Exchange-Correlation Density Functionals. *The Journal of Chemical Physics*, 2013, 138 (24), 244108. <https://doi.org/10.1063/1.4811270>.
- [15] Becke, A. D. Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 1993, 98 (7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [16] ATTOUI YAHIA Hassina. BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY. 2018, 113.
- [17] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Exchange-Correlation Functional with Broad Accuracy for Metallic and Nonmetallic Compounds, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *The Journal of Chemical Physics*, 2005, 123 (16), 161103. <https://doi.org/10.1063/1.2126975>.
- [18] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, 2006, 2 (2), 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>.

- [19] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41 (2), 157–167. <https://doi.org/10.1021/ar700111a>.
- [20] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06 Functionals and 12 Other Functionals. *Theor Chem Account*, 2008, 119 (5–6), 525–525. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>.
- [21] *Modern Techniques in Computational Chemistry: MOTECC. 89: 1989*; Clementi, E., Ed.; ESCOM: Leiden, 1989.
- [22] Collins, J. B.; von R. Schleyer, P.; Binkley, J. S.; Pople, J. A. Self-consistent Molecular Orbital Methods. XVII. Geometries and Binding Energies of Second-row Molecules. A Comparison of Three Basis Sets. *The Journal of Chemical Physics*, 1976, 64 (12), 5142–5151. <https://doi.org/10.1063/1.432189>.
- [23] Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102 (3), 939–947. <https://doi.org/10.1021/ja00523a008>.
- [24] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 1972, 56 (5), 2257–2261. <https://doi.org/10.1063/1.1677527>.
- [25] Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. 22. Small Split-Valence Basis Sets for Second-Row Elements. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104 (10), 2797–2803. <https://doi.org/10.1021/ja00374a017>.
- [26] Kirkwood, J. G. Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions. *The Journal of Chemical Physics*, 1934, 2 (7), 351–361. <https://doi.org/10.1063/1.1749489>.
- [27] Baldridge, K.; Klamt, A. First Principles Implementation of Solvent Effects without Outlying Charge Error. *The Journal of Chemical Physics*, 1997, 106 (16), 6622–6633. <https://doi.org/10.1063/1.473662>.
- [28] Onsager, L. Electric Moments of Molecules in Liquids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58 (8), 1486–1493. <https://doi.org/10.1021/ja01299a050>.
- [29] Cossi, M.; Mennucci, B.; Pitarch, J.; Tomasi, J. Correction of Cavity-Induced Errors in Polarization Charges of Continuum Solvation Models. *J. Comput. Chem.*, 1998, 19 (8), 833–846. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199806\)19:8<833::AID-JCC3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199806)19:8<833::AID-JCC3>3.0.CO;2-Q).
- [30] Miertuš, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum. A Direct Utilizaion of AB Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects. *Chemical Physics*, 1981, 55 (1), 117–129. [https://doi.org/10.1016/0301-0104\(81\)85090-2](https://doi.org/10.1016/0301-0104(81)85090-2).
- [31] Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.*, 1994, 94 (7), 2027–2094. <https://doi.org/10.1021/cr00031a013>.
- [32] Cammi, R.; Tomasi, J. Remarks on the Use of the Apparent Surface Charges (ASC) Methods in Solvation Problems: Iterative versus Matrix-Inversion Procedures and the Renormalization of the Apparent Charges. *J. Comput. Chem.*, 1995, 16 (12), 1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jcc.540161202>.
- [33] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric

Chapitre II: Méthodes de Calculs Quanto-Chimiques

- Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*, 2009, 113 (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [34] Claire, L. *Cours de Physique Statistique*. 2004.
- [35] Vogel, P.; Lehn, J.-M. *Chimie organique: méthodes et modèles*; De Boeck: Bruxelles, 1997.
- [36] Atkins, P. W.; Paula, J. de; Toullec, J.; Mottet, M. *Chimie physique*, 4e éd.; De Boeck: Bruxelles [Paris], 2013.
- [37] Ochterski, J. W. *Thermochemistry in Gaussian*. Gaussian, Inc, 2000.
- [38] McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*; University Science Books: Sausalito, Calif, 1999.
- [39] McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*; University Science Books: Sausalito, Calif, 1997.
- [40] Andrews, F. C. *Equilibrium Statistical Mechanics*. University of Wisconsin.
- [41] Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 1935, 3 (2), 107–115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- [42] Evans, M. G.; Polanyi, M. Some Applications of the Transition State Method to the Calculation of Reaction Velocities, Especially in Solution. *Trans. Faraday Soc.*, 1935, 31, 875. <https://doi.org/10.1039/tf9353100875>.
- [43] Eyring, Henry. The Activated Complex and the Absolute Rate of Chemical Reactions. *Chem. Rev.*, 1935, 17 (1), 65–77. <https://doi.org/10.1021/cr60056a006>.
- [44] Truhlar, D. G.; Garrett, B. C.; Klippenstein, S. J. Current Status of Transition-State Theory. *J. Phys. Chem.*, 1996, 100 (31), 12771–12800. <https://doi.org/10.1021/jp953748q>.
- [45] Wigner, E. The Transition State Method. *Trans. Faraday Soc.*, 1938, 34, 29. <https://doi.org/10.1039/tf9383400029>.

CHAPITRE III :
APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

APPLICATION 1

Étude de la possibilité de piégeage des radicaux libres oxygénés et azotés par la curcumine en milieux lipidique et aqueux

Résumé :

La curcumine c'est le composant le plus important de l'épice curcuma bien connue comme un antioxydant naturel capable d'éliminer les radicaux libres de l'organisme vivant. Dans ce chapitre, l'activité antioxydante de la curcumine a été analysée en phase gazeuse, dans un milieu non polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu polaire (eau) afin de comprendre la thermochimie des réactions entre la curcumine et les radicaux libres oxygénés (le radical hydroxyle HO^\bullet , le radical hydroperoxyde HOO^\bullet) et azotés (le monoxyde d'azote $\bullet\text{NO}$ et le dioxyde d'azote $\bullet\text{NO}_2$). Quatre mécanismes ont été considérés à savoir : HAT (transfert d'atome d'hydrogène), SET (transfert d'un seul électron), RAF (formation d'adduits radicaux) et SPLET (Perte séquentielle du proton suivie du transfert d'électron). Les calculs ont été effectués au niveau DFT/M05-2X/6-31+G(d,p) et les résultats obtenus révèlent que la curcumine peut piéger la radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$, qui est le radical le plus dangereux des espèces réactifs de l'oxygène (ROS), dans tous les milieux polaires et non polaires suivant les deux mécanismes HAT et RAF. Par contre, la curcumine est capable de neutraliser le radical $\cdot\text{NO}_2$ suivant le mécanisme HAT dans le milieu aqueux uniquement.

1. Introduction

Le curcuma est une épice tropicale asiatique bien connue depuis l'antiquité, probablement originaire de l'Inde et qui provient d'une plante nommée : **Curcuma longa L** (*Zingiberaceae*) [1]. C'est une fabuleuse plante tropicale non seulement pour son beau feuillage et ses fleurs uniques, mais aussi comme une épice culinaire grâce ses qualités gustatives et son pouvoir colorant (**Figure III.1.1**).

❖ **Etymologie :**

Le terme **curcuma** est d'origine irano-indien, Il dérive du terme **kartouma** qui a donné **Kurkum** en arabe et **Curcuma** en latin [2]. Son nom en anglais est **Turmeric**. C'est d'ailleurs la langue anglaise qui a conservé l'origine de son appellation en latin médiéval **terra merita** (terre mérite).



Figure III.1.1 : La plante de *Curcuma longa* L ainsi que le rhizome

❖ **Une épice appréciée :**

The Golden spice ou *spice of life*, le curcuma est considéré comme l'un des épices sacrés et nobles en Inde. Aussi Il possède la réputation d'un porte-bonheur grâce à sa couleur jaune orangé c'est pour cette raison qu'on le trouve fréquemment dans les cérémonies religieuses hindouistes.

❖ **Usages du curcuma :**

Cette épice de couleur jaune vif dérive du rhizome qui est la partie importante de la plante et qui doit être récolté après la plantation dans une durée de 7 à 8 mois. Ensuite cette tige souterraine est séchée puis réduit en poudre pour pouvoir être utilisé.

- **Usage alimentaire :**

Le curcuma fait partie des épices essentielles de la cuisine il est utilisé comme une épice culinaire, comme il entre aussi dans la composition des mélanges d'épices de la cuisine indienne [1, 3].

- **Usage industriel :**

Le curcuma est également utilisé dans le domaine industriel sous forme d'huile essentielle ou bien en tant que colorant alimentaire de symbole E100 [4].

- **Usages textiles :**

Le curcuma est utilisé dans l'industrie textile comme une teinture jaune orangé afin de teinter la laine, la soie, le coton [5] etc.

- ❖ ***Production du curcuma :***

Les pays producteurs de curcuma sont nombreux et géographiquement répartis dans le sud-ouest de l'Asie; on peut citer la Chine, la Thaïlande et le Cambodge mais le plus grand producteur c'est l'Inde avec environ 75 % du total mondial [6].

- ❖ ***Les constituants du curcuma :***

Le curcuma est devenu célèbre grâce aux études menées par les scientifiques qui ont découvert la présence des substances phénoliques très intéressantes appelés **les Curcuminoïde** [2]. Ce sont des pigments naturels qui caractérisent le curcuma par sa couleur jaunâtre, ils sont au nombre de quatre le plus important étant **la curcumine** (diféruloyl-méthane) qui est le principal ingrédient actif du curcuma et qui représente 77% des curcuminoïdes suivi de la déméthoxy-curcumine (17%), ensuite la bis-déméthoxy-curcumine (3 %), et la cyclocurcumine en dernier lieu avec une teneur de 3% [4,6] (**Figure III.1.2**).

Le rhizome contient entre **2.5-6.0 %** des curcuminoïdes. Cependant, la teneur en curcumine du curcuma n'est pas si élevée, c'est environ **1.11 %** de l'ensemble du rhizome [6].

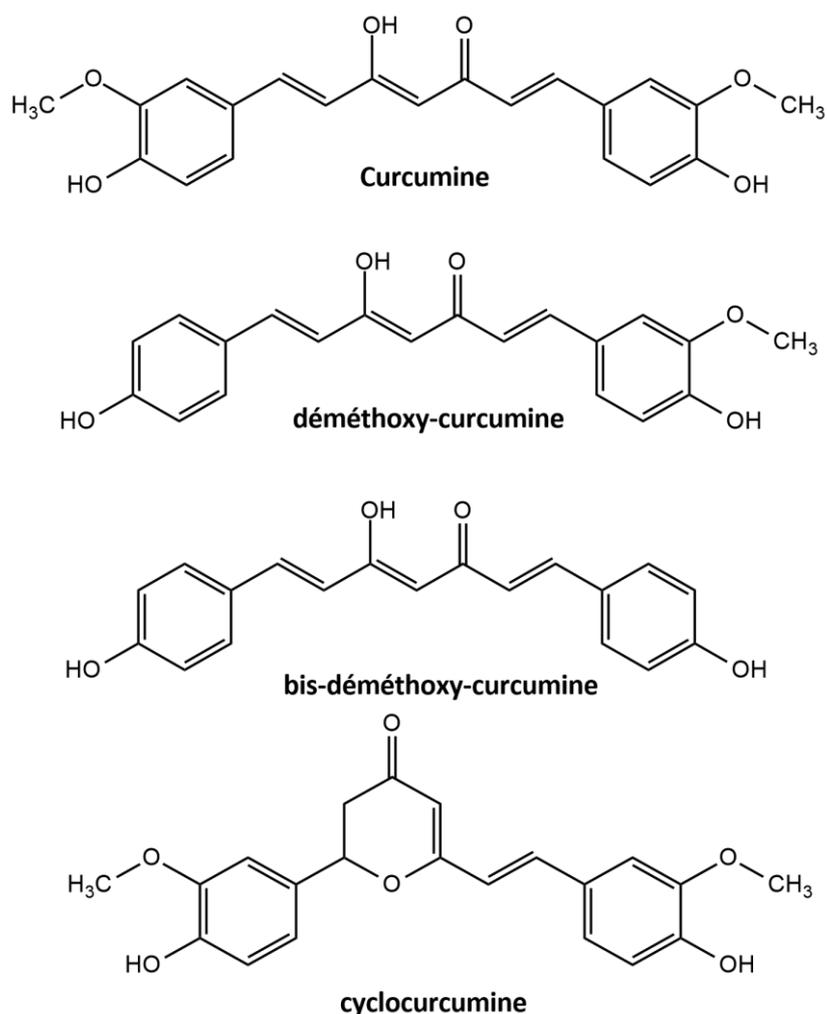


Figure III.1.2 : Structures chimiques des principaux curcuminoïde

2. Propriétés physico-chimiques de la curcumine

Chimiquement, la curcumine (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6 heptadiène-3,5-dione) fait partie de la classe des polyphénols naturels. Elle contient une chaîne heptadiène avec deux cycles benzéniques terminaux dont chacun a un groupement hydroxyle et un groupement méthoxyle attachés symétriquement (*figure III.1.2*). La curcumine a une formule brute de **C₂₁H₂₀O₆**. Son poids moléculaire est de **368,37 g/mol**. Elle se caractérise aussi par un point de fusion de **183°C** et une longueur d'onde de $\lambda_{\max} = 251$ et **423 nm**.

❖ L'équilibre tautomère céto-énolique :

La curcumine existe sous deux formes (énolique et β -dicétonique) qui sont en équilibre tautomère entre eux ou la forme énolique est la plus stable (*Figure III.1.3*). Le fait que la forme énolique prédomine en solution a un important rapport avec la capacité de la curcumine à capter les radicaux libres [7].

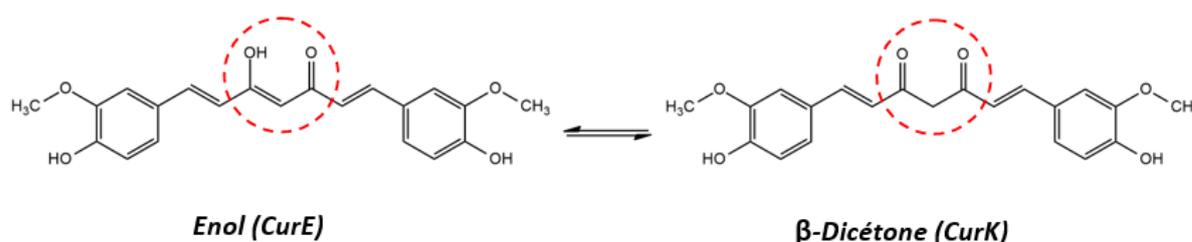


Figure III.1.3. L'équilibre tautomère de la curcumine dans des conditions physiologiques

❖ Solubilité et stabilité :

La curcumine est légèrement soluble dans l'eau et l'éther à pH neutre ou acide mais soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde (DMSO), le méthanol et l'acétone. Elle est plus soluble à pH plus élevé, mais elle se dégrade rapidement [8].

Elle est jaune-orange pour un pH compris entre **2,5** et **7**, et rouge à pH supérieur à **7**. La curcumine est stable à un pH acide est instable dans un pH neutre et basique [7].

❖ Les constantes d'acidité :

Dans une solution aqueuse, la curcumine sous sa forme énolique a trois groupements hydroxyle qui peuvent être déprotonés. Plusieurs mesures des constantes d'acidités ont été rapportées dans la littérature par plusieurs chercheurs. La figure III.1.4 ci-dessous représente les valeurs des pka de la curcumine mesurées dans une solution eau/méthanol à 25 °C, et les constantes d'acidités obtenues étaient de 8,54, 9,30 et 10,69 [9]. D'autres valeurs ont été obtenues avec le programme ACD/ChemSketch pour les trois OH de la curcumine [9, 10].

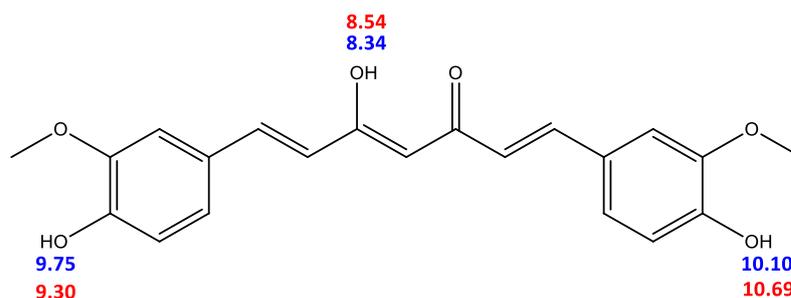


Figure III.1.4 : Les valeurs des pKa de la curcumine donnée dans la littérature (rouge) et calculée avec le programme ACD (bleu)

❖ Toxicité et biodisponibilité :

Les essais cliniques ont montré que la curcumine est non toxique même à des doses élevées (12 g / jour) chez les humains [11]; et cela est un résultat de la faible solubilité de la curcumine [8]. Cependant, elle présente une biodisponibilité remarquablement faible qui semblent être dues à plusieurs raisons entre autres [11]:

- La mauvaise absorption.
- Un métabolisme rapide
- Une élimination rapide.

De nombreuses approches ont été pris en compte afin d'améliorer la biodisponibilité de la curcumine, et ces approches impliquent [12]:

- L'utilisation d'adjuvant comme la pipérine (poivre noir) qui interfère avec la glucuronidation
- L'utilisation de la curcumine liposomale
- Utilisation des nanoparticules de curcumine
- L'utilisation d'analogues structuraux de curcumine.
- L'utilisation du complexe phospholipide de curcumine

Malgré la faible biodisponibilité de la curcumine, son efficacité thérapeutique contre diverses maladies humaines est remarquable. La biodisponibilité améliorée de la curcumine est susceptible d'amener ce produit naturel prometteur parmi les agents thérapeutiques puissants pour le traitement des diverses maladies humaines [12].

3. Propriétés thérapeutiques de la curcumine

Le curcuma est parmi les aliments les plus analysés actuellement en raison de ses valeurs thérapeutiques. « *C'est une herbe contre toute souffrance* », dit un proverbe bien connu en Inde [13]. Il est considéré comme un remède universel car c'est un protecteur contre le cancer de même il peut combattre plusieurs maladies pathologiques tels que : les problèmes cardiovasculaires, le diabète, les infections inflammations, la maladie d'Alzheimer, le stress, les maladies liées au foie, la fièvre, etc., et surtout il est considéré comme un excellent et puissant antioxydant et qui a la capacité à neutraliser les radicaux libres qui provoquent le stress oxydatif [4,13].

- ❖ **La curcumine et le cancer** : De nombreuses études clinique indiquent que la curcumine pourrait prévenir plusieurs types de cancer y compris : cancer du côlon, cancer du poumon, cancer de la prostate, de l'estomac, du foie, de la peau...etc. Les propriétés anticancéreuses de la curcumine rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux traitements et aussi réduire leurs effets indésirables [3, 14] .
- ❖ **La curcumine et les maladies inflammatoires** : La curcumine est connue par ces capacités anti-inflammatoires. Elle est très efficace pour prévenir toutes les maladies qui se développent à partir d'une inflammation tels que les douleurs musculaires et articulaires, les rhumatismes, la rhumatoïde, la polyarthrite, les complications cérébrales et coronariennes [13]. La curcumine réduit l'inflammation en bloquant les voies et les enzymes qui favorisent un environnement inflammatoire dans le corps [15].
- ❖ **La curcumine et les maladies cardiovasculaires** : la curcumine est présentée comme un complément naturel pour réduire les risques de maladie cardiaque et elle permet d'améliorer la santé cardiaque [15].
- ❖ **La curcumine et le diabète** : La curcumine permet de réduire le risque de diabète de type 2 en améliorant la sensibilité à l'insuline dans les cellules et par conséquent le taux de sucre dans le sang est réduit [15].

- ❖ **La curcumine et le Covid19** : Le Covid-19 est une maladie respiratoire provoquée par le virus SARS-CoV-2 de la famille des *Coronaviridae*. Cette maladie est apparue en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine et elle s'est rapidement propagée dans le monde provoquant une épidémie mondiale. Des études récentes ont proposé que la curcumine est un médicament miracle et puisse être utilisée comme thérapie de soutien dans le traitement de la maladie COVID 19 car la curcumine est connue pour ses capacités pharmacologiques notamment en tant qu'agent anti-inflammatoire et elle peut être émise comme candidat potentiel dans le schéma thérapeutique du COVID 19 [16,17,18].
- ❖ **La curcumine et l'activité antioxydante** : L'activité antioxydante de la curcumine a été rapportée depuis 1975 [11]. Elle est considérée comme un antioxydant puissant qui a la capacité d'inhiber et d'éliminer les radicaux libres et réduire les dommages oxydatifs afin de protéger le corps humain. La curcumine améliore également les niveaux d'enzymes antioxydantes ce qui renforce ensuite les capacités antioxydantes du corps humain [15].

4. Les espèces réactives oxygénées (ROS) et azotées (RNS)

Au cours des dernières années, il y a eu beaucoup d'attention dans le domaine de la chimie radicalaire. Le stress physique et mental, la pollution de l'environnement, la cigarette, la disposition aux radiations et aux rayons UV, les pesticides, les métaux toxiques, l'utilisation d'aliments emballés, etc, sont des facteurs responsables de la production et de l'augmentation des niveaux de radicaux libres, qui causent des dommages oxydatifs au corps humain notamment à l'ADN. Les **radicaux libres** sont des molécules qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés (libres) (*Schéma III.1.1*). Cette caractéristique les rend particulièrement réactifs. Dans notre organisme, et plus précisément au niveau des mitochondries, l'oxygène est à l'origine de la formation des radicaux libres.

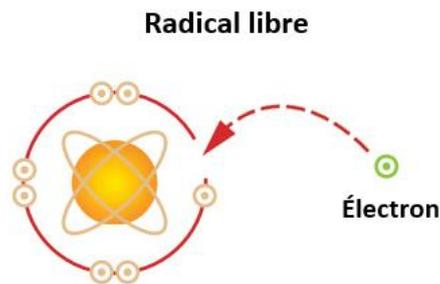


Schéma III.1.1 : Représentation schématique montrant l'instabilité du radical libre

Une grande variété de radicaux libres peut être trouvée dans les systèmes vivants la plupart d'entre eux sont ou proviennent d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), des espèces réactives de l'azote (RNS) et des espèces réactives du soufre (RSS) [19].

❖ **Les espèces réactives de l'oxygène ROS** : Les ROS sont des espèces chimiques oxygénées très réactives qui provoquent le stress oxydant, dérivent de l'atome d'oxygène et ils comprennent [19]:

- L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)
- L'oxygène singulet (1O_2)
- Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
- Les radicaux alcoyle (RO^{\bullet}) tel que le radical hydroxyle (HO^{\bullet})
- Les radicaux peroxyde (ROO^{\bullet}) tel que le radical hydroperoxyde (HOO^{\bullet})

❖ **Les espèces réactives de l'azote RNS** : Les RNS sont des espèces chimiques azotées très réactives qui sont responsable du stress nitrosant dérivent de l'atome d'azote et ils comprennent [19]:

- Le peroxydinitrite $ONOO^{\bullet}$
- Le monoxyde d'azote ($^{\bullet}NO$)
- Le dioxyde d'azote ($^{\bullet}NO_2$)

4. Recherche bibliographique sur l'activité antioxydante de la curcumine

La détermination du site actif et l'élucidation des mécanismes de réaction sont importantes pour l'étude de l'activité antioxydante de la curcumine. A cette fin, plusieurs études expérimentales et théoriques ont été effectués.

Llano et al. [20] ont étudié le pouvoir antioxydant des trois curcuminoïdes trouvés dans le *Curcuma Longa* y compris la curcumine. Les calculs ont été effectués avec la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) en phase gazeuse et en présence de solvants (l'eau pour simuler les milieux biologiques et l'éthanol pour reproduire les conditions expérimentales). Deux mécanismes ont été étudiés : le mécanisme HAT et le mécanisme SET. Les résultats ont montré que la liaison hydrogène intramoléculaire qui se forme entre CH₃O...H-O influe sur l'activité antioxydante et le solvant permet d'améliorer l'activité antioxydante des curcuminoïdes.

Priyadarsini et al. [21] ont étudié expérimentalement et théoriquement l'abstraction de l'atome H du OH phénolique et du groupement CH₂ du β-dicétone sur l'activité antioxydante de la curcumine. Les calculs théoriques ont été effectués au niveau DFT/B3LYP/6-31G(d). Leurs résultats montrent que c'est bien le OH phénolique qui joue un rôle important dans l'activité antioxydante de la curcumine.

Shen et al. [22] ont effectué une étude théorique sur les propriétés physicochimiques de la curcumine en utilisant deux approches la DFT et la TD/DFT. Les résultats indiquent que la curcumine existe principalement sous forme d'énol en solution. Les spectres d'absorption calculés des anions de la curcumine montrent que le pKa le plus bas de la curcumine correspond à la dissociation du proton énolique.

Barclay et al. [23] ont étudié le mécanisme antioxydant de la curcumine afin de déterminer le site responsable de l'activité antioxydante par l'inhibition de l'initiation contrôlée de l'oxydation du styrène, les résultats montrent que la curcumine est un antioxydant phénolique classique, en donnant des atomes H des groupements phénoliques et non pas du groupement CH₂ cétonique par la rupture de la liaison O-H.

Sun et al. [24] ont étudié théoriquement l'activité antioxydante de la curcumine ainsi que ses analogues, en calculant les valeurs des BDE en utilisant les méthodes de la DFT/b3lyp/6-31G(d,p). Les résultats indiquent que la forme éinol de la curcumine est plus stable en solution. Leurs résultats confirment également que le mécanisme antioxydant de la curcumine est une abstraction de l'atome H du groupement phénolique, et non pas du groupement central CH₂ car la dissociation de la liaison C-H est plus difficile et cela est bien vérifié avec une valeur de BDE (C-H) très élevée.

Galano et al. [25] ont étudié le rôle des radicaux $\cdot\text{OCH}_3$ et DPPH sur les mécanismes antioxydants de la curcumine. Quatre différents mécanismes ont été étudiés tels que : HAT, SET, RAF et SPLET dans le benzène et eau en utilisant la méthode B3LYP/6-31+G(d). Les résultats montrent que, dans le cas du radical DPPH, le mécanisme SPLET est favorable tandis que dans le cas du radical $\cdot\text{OCH}_3$ le mécanisme HAT était clairement le mécanisme favorisé. Cependant, ils ont suggéré que le site préféré pour l'attaque radicalaire envers le radical méthoxyle était le carbone central de la chaîne de curcumine.

Agnihotri et al. [26] ont étudié le mécanisme de piégeage du radical hydroxyle par la curcumine en utilisant différents niveaux de calculs théoriques en phase gazeuse et en milieu aqueux. L'optimisation des géométries a été effectuée au niveau BHandHLYP/6-31G(d,p) Ils ont examiné tous les mécanismes probables tels que le HAT, SET et RAF et ils ont rapporté que suivant le mécanisme HAT, l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle phénolique était l'atome le plus efficacement extrait par le radical $\cdot\text{OH}$.

Barzegar et al. [27] ont étudié expérimentalement l'activité de piégeage de la curcumine envers les radicaux libres. Les résultats montrent que la curcumine présente une puissante capacité à piéger les molécules oxydantes intracellulaires telles que H₂O₂, HO \cdot , ROO \cdot . Ces auteurs ont montré également que la curcumine peut facilement donner un atome H du site phénolique pour éliminer les radicaux libres. Barzegar [28] a également étudié expérimentalement l'activité antioxydante de la curcumine en se basant sur le site responsable de l'activité ainsi que les mécanismes de réactions impliquants dans le piégeage des ROS. Les résultats trouvés confirment que l'activité antioxydante de l'isomère éinol de la curcumine (CurE) est non seulement supérieure à l'isomère cétone (CurK), mais également

supérieure à celle du trolox. Il a également constaté que les deux OH phénoliques jouent un rôle majeur dans l'activité antioxydante des tautomères CurE et CurK.

Benassi et al. [29] ont effectué une étude théorique sur les propriétés spectroscopiques de la curcumine et ils ont comparé avec les données expérimentales des spectre RMN, UV-Vis et IR afin de voir le conformère le plus stable. Les calculs ont été effectués avec le niveau B3LYP/6-31G(d) et 6-311G(d,p) en phase gazeuse et dans le méthanol. Les résultats trouvés constatent que la forme énol est plus stable que la forme cétone.

Boli et al. [30] ont étudié théoriquement l'activité antioxydante de la curcumine et ses analogues dans un milieu aqueux en se basant sur la modification du carbone linker du groupement β -dicétone et au niveau du cycle aromatique afin d'améliorer la capacité de la curcumine dans la prévention de la peroxydation lipidique. L'étude a été réalisée ont calculant les deux descripteurs BDE et AIP avec le niveau de calcul M06-2X/6-311++g(d,p). Les résultats montrent que la diminution de nombre d'atomes de carbone de 7 à 5 atomes dans le linker diminue la BDE. Cependant, l'augmentation de la quantité d'atomes de carbone dans le linker diminue l'AIP des analogues. Cela implique qu'un linker de carbone plus court peut probablement augmenter la possibilité de la curcumine de piéger les radicaux libres via le mécanisme HAT. Par contre, un linker plus long peut probablement augmenter la possibilité de la curcumine à impliquer dans le mécanisme SET-PT

Sun et al. [31] ont réalisé une étude théorique de l'activité antioxydante de la curcumine au niveau B3LYP/6-31G(d,p) afin de déterminer le conformère le plus stable et de concevoir un nouveau dérivé plus puissant que la curcumine en incorporant un fragment catéchol dans le cycle phénolique. Les résultats montrent que la forme énol de la curcumine est plus stable que la forme dicétone en raison d'une liaison hydrogène intramoléculaire, qui prolonge l'effet de conjugaison dans la forme énol.

Feng et al. [32] ont étudié expérimentalement les groupements hydroxyles phénoliques et énoïques de la curcumine afin de déterminer le groupement qui joue le rôle majeur dans l'élimination des radicaux libres. Ils ont conclu que la capacité antioxydante de la curcumine est fortement liée à l'hydroxyle phénolique.

Anjomshoa et al. [33] ont étudié la capacité de piégeage de la curcumine vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène (ROS) à savoir : $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OCH}_3$, $\cdot\text{OOH}$, $\cdot\text{O}_2^-$, en considérant les mécanismes suivants : le transfert d'atome d'hydrogène (HAT), le transfert d'un seul électron (SET) et la formation d'adduits radicalaires (RAF) et le transfert séquentiel d'un électron suivi de la perte d'un proton (SPLET). L'étude théorique a été effectuée dans une solution aqueuse ainsi que dans le n-octanol. Les résultats montrent que la curcumine peut piéger le radical hydroxyle $\cdot\text{OH}$ mieux que les autres ROS. Ces auteurs ont trouvé aussi que le mécanisme HAT est le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement.

Critique de la méthodologie utilisée par Anjomshoa et al. [33]:

La méthodologie utilisée par cet auteur est erronée.

L'optimisation des géométries a été effectuée au niveau B3LYP/6-31G(2df,p) alors que le calcul des fréquences et des grandeurs thermochimiques a été effectué avec un autre niveau de calcul M05-2X/6-31G(d). Ce type de calculs conduit à des résultats insensés. En effet, il est clairement mentionné dans le HELP du programme *Gaussian* que:

Freq

Vibrational frequencies are computed by determining the second derivatives of the energy with respect to the Cartesian nuclear coordinates and then transforming to mass-weighted coordinates. This transformation is only valid at a stationary point! Thus, it is meaningless to compute frequencies at any geometry other than a stationary point for the method used for frequency determination.

For example, computing 6-311G(d) frequencies at a 6-31G(d) optimized geometry produces meaningless results. It is also incorrect to compute frequencies for a correlated method using frozen core at a structure optimized with all electrons correlated, or vice-versa.

*The recommended practice is to compute frequencies following a previous geometry optimization using the same method. This may be accomplished automatically by specifying both **Opt** and **Freq** within the route section for a job.*

5. Objectif du travail

Notre but dans ce chapitre est de mener une étude théorique de l'activité antioxydante de la curcumine vis-à-vis deux espèces réactives de l'oxygène (HO^\bullet , HOO^\bullet) et deux espèces réactives de l'azote ($^\bullet\text{NO}$, $^\bullet\text{NO}_2$) afin de :

- Prédire le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement et l'activité antioxydante de la curcumine en phase gazeuse ($\epsilon = 1$), et dans un solvant non polaire (éthanoate de pentyle, $\epsilon = 4,73$ pour simuler le milieu lipidique) et dans un solvant polaire (eau, $\epsilon = 78,35$ pour modéliser le sérum sanguin ou le milieu extracellulaire).
- Comprendre les mécanismes de réaction de la curcumine avec les radicaux libres oxygénés et azotés RONS (espèces réactives de l'oxygène et de l'azote) et conclure sur la capacité de la curcumine à piéger les radicaux libres nocifs.

6. Méthodologie de calculs

-L'optimisation des géométries des molécules neutres, des espèces radicalaires, des anions et des cations radicalaires a été effectuée en utilisant la base standard 6-31+G(d,p) et la fonctionnelle DFT/M05-2X [34] implémentée dans le programme Gaussian 09 [35]. On note que cette fonctionnelle méta-hybride est particulièrement recommandée en raison de ses performances à la fois pour les calculs cinétiques et thermochimiques et pour les interactions non-covalentes.

- Les points stationnaires ont été obtenus par le calcul des fréquences de vibration au même niveau de théorie et les valeurs positives de toutes les fréquences vibrationnelles harmoniques confirment les vrais minima des structures optimisées.

- Les effets de solvants ont été considérés à l'aide du modèle de solvation de Truhlar SMD [36], qui est le choix recommandé dans le programme Gaussian 09 [35] pour le calcul des énergies libres et des énergies libres de solvation.

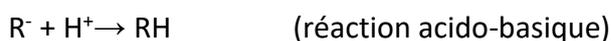
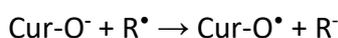
SMD

*Do an IEFPCM calculation with radii and non-electrostatic terms for Truhlar and coworkers' SMD solvation model [Marenich09]. This is the recommended choice for computing ΔG of solvation, which accomplished by performing gas phase and **SCRF=SMD** calculations for the system of interest and taking the difference the resulting energies.*

- quatre mécanismes d'actions ont été étudiés :

- HAT (transfert d'atome d'hydrogène)
- SET (Transfert d'un seul électron)
- RAF (Formation d'adduit radicalaire)
- SPLET (transfert séquentiel d'un électron suivi de la perte d'un proton)

Mécanisme SPLET



Remarque : Le mécanisme SPLET ne peut avoir lieu que si la première étape (la déprotonation) est possible.

Les valeurs de pK_a expérimentales, mesurées dans une solution eau/méthanol à 25°C, des différents protons acides sont données dans la figure suivante :

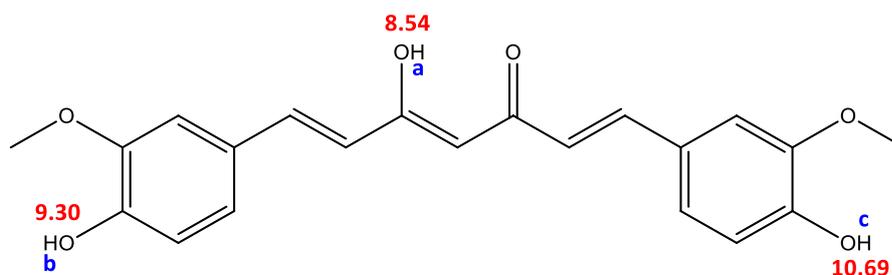


Figure III.1.5 : Les constantes d'acidités expérimentales de la curcumine

Calcul des proportions des formes neutre et anioniques de la curcumine au pH physiologique (pH=7.4):

Pour une solution de 1M le calcul des pourcentages se base sur l'équation de **Henderson-Hasselbalch** qui permet de lier le pH, le pK_a et le ratio des différentes formes neutre et ionisées.

Pour $pK_{a1} = 8.54$:

(H_aCur / Cur^-)

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[Cur^-]}{[H_aCur]}$$

$$\frac{[Cur^-]}{[H_aCur]} = 10^{pH - pK_a} = 10^{7.4 - 8.54} = 0.07$$

$$[Cur^-] = 0.07[H_aCur] \quad \text{or} \quad [Cur^-] + [H_aCur] = 1M$$

$$1.07[H_aCur] = 1M$$

$$[H_aCur] = 0.934M \text{ soit } 93.4\% \text{ et } [Cur^-] = 6.6\% \text{ (négligeable)}$$

Donc la forme neutre est prédominante (93.4%) pour l'acidité de H_a

Pour $pK_{a2} = 9.30$:

(H_bCur / Cur^-)

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[Cur^-]}{[H_bCur]}$$

$$\frac{[Cur^-]}{[H_bCur]} = 10^{pH - pK_a} = 10^{7.4 - 9.30} = 0.012$$

$$[Cur^-] = 0.012[H_bCur] \quad \text{or} \quad [Cur^-] + [H_bCur] = 1M$$

$$1.012[H_bCur] = 1M$$

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

$$[H_b\text{Cur}] = 0.988\text{M} \quad \text{Soit} \quad 98.8\% \quad \text{et} \quad [\text{Cur}^-] = 1.2\% \quad (\text{négligeable})$$

Donc la forme neutre est prédominante (98.8%) pour l'acidité de H_b .

Pour $pK_{a3} = 10.69$:

$$(H_c\text{Cur} / \text{Cur}^-)$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{Cur}^-]}{[H_c\text{Cur}]}$$

$$\frac{[\text{Cur}^-]}{[H_c\text{Cur}]} = 10^{\text{pH} - \text{pK}_a} = 10^{7.4 - 10.69} = 0.0005$$

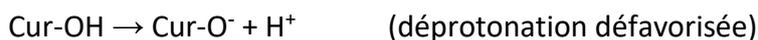
$$[\text{Cur}^-] = 0.0005[H_c\text{Cur}] \quad \text{or} \quad [\text{Cur}^-] + [H_c\text{Cur}] = 1\text{M}$$

$$1.0005[H_c\text{Cur}] = 1\text{M}$$

$$[H_c\text{Cur}] = 0.999\text{M} \quad \text{Soit} \quad 99.9\% \quad \text{et} \quad [\text{Cur}^-] = 0.1\% \quad (\text{négligeable})$$

Donc la forme neutre est prédominante (99.9%) pour l'acidité de H_c

D'après les résultats obtenus pour les trois protons acides H_a , H_b et H_c , on peut conclure que la proportion de la forme anionique est négligeable et c'est la forme neutre qui prédomine en solution à pH physiologique (pH=7.4) et cela implique que la première étape du mécanisme SPLET c'est à dire la déprotonation de la forme neutre n'est pas favorisée.



Par conséquent le mécanisme SPLET est exclu puisque la déprotonation n'est pas favorisée thermodynamiquement (n'est pas spontanée) à pH physiologique.

7. Résultats et discussions

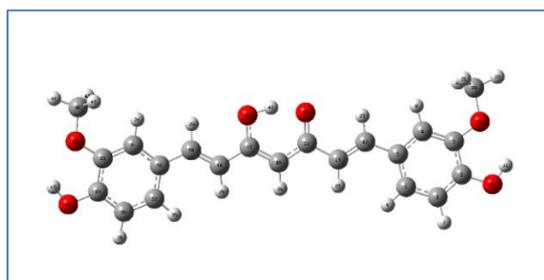
8.1. Conformations de la curcumine

Afin de réaliser l'étude mécanistique des réactions de la curcumine avec les radicaux libres, il faut d'abord obtenir le conformère le plus stable de la curcumine. A cette fin, les géométries des quatre conformères les plus rapportés dans la littérature ont été considérés [26, 37–39]. Les structures ont été optimisées avec la méthode M05-2X/6-31+G(d,p) en phase gazeuse. La présence des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements OH et OCH₃ attachés aux deux cycles benzéniques ont un effet significatif sur la stabilité des structures moléculaires. Ce type de liaison hydrogène existe dans toutes les conformations considérées ici (Cur I, Cur II, Cur III, Cur IV) (*Schéma III.1.2*). Les énergies libre relatives pour les quatre conformations ainsi que les contributions de populations de chaque conformères ont été calculés. Les populations d'équilibres de chaque conformère sont estimés en se basant sur la constante d'équilibre pour l'isomérisation suivant l'équation de Van't Hoff basée sur la distribution de Maxwell-Boltzmann pour l'équilibre $i \rightarrow j$ tel que i est la conformation la plus stable (référence).

$$k_{i \rightarrow j} = \frac{[j]}{[i]} = \exp\left(-\frac{G_j - G_i}{RT}\right)$$

Tableau III.1.1 : Calculs des énergies libres relatives ainsi que les contributions de populations pour les conformères (Cur I-IV)

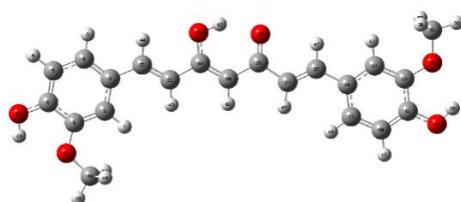
Conformère	Energie libre (G°) (u.a)	Energie libre relative (ΔG°) (kcal.mol ⁻¹)	Population (%)
CUR I	-1263.195663	0.0	65.75
CUR II	-1263.194224	0.9	14.39
CUR III	-1263.194534	0.7	19.84
CUR IV	-1263.187854	4.9	0.02



CUR I (65.75%)



CUR II (14.39%)



CUR III (19.84%)



CUR IV (0.02%)

Schéma III.1.2 : Structures des quatre conformères de la curcumine (Cur I-Cur IV). Les énergies libres relatives de Gibbs (kcal.mol^{-1}) des quatre conformères obtenus au niveau de théorie M05-2X/6-31+G(d,p) en phase gazeuse données par rapport à celle de Cur I.

Le calcul des énergie libres relatives pour chaque conformation (**Tableau III.1.1**) montre que l'énergie du conformère CUR I est inférieure de $4.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ à celle de CUR IV, de $0.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport au CUR II, et de $0.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport au conformère CUR III. Le calcul des populations montre que le CUR I possède une contribution de 65.75% suivi du CUR III avec un pourcentage de 19.84% puis le CUR II avec 14.39% et dernièrement le CUR IV 0.02%. Ces résultats implique que le conformère CUR I est le plus stable et ces résultats sont en parfait accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs [21, 26]. En conclusion, c'est le conformère CUR I qui sera pris en considération dans le reste de notre travail.

8.2. Etude de l'équilibre tautomère céto-énolique de la curcumine

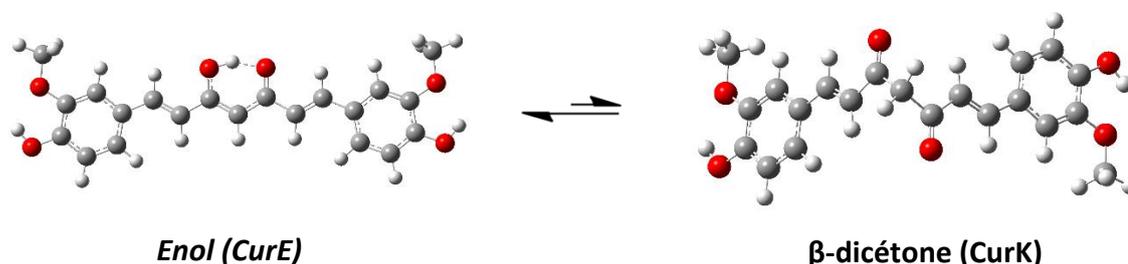


Figure III.1.6 : Structures des formes tautomères de la curcumine optimisées au niveau M05-2X/6-31+G(d,p)

Afin d'estimer la stabilité relative des deux formes isomères énolique et β -dicétonique de la curcumine, les énergies libres de Gibbs en (*u.a*), les énergies libres relatives (kcal.mol^{-1}) et les contributions de populations des deux formes (**Figure III.1.6**) ont été calculés et les résultats sont récapitulés dans les tableaux III.1.2 et III.1.3:

Tableau III.1.2 : Energie libre *G* en (*u.a*) les énergies libre relatives de Gibbs (ΔG) (kcal.mol^{-1}) et les populations à 298.15K avec la méthode B3LYP

Méthode	B3LYP								
	Gaz			Ethanoate de pentyle			Eau		
Isomère	G	ΔG	Pop%	G	ΔG	Pop%	G	ΔG	Pop%
CurE	-1263.358446	0.0	99.99	-1263.385835	0.0	99.45	-1263.384221	0.0	98.89
CurK	-1263.349266	5.7	0.01	-1263.380913	3.1	0.55	-1263.379971	2.7	1.11

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.1.3 : Energie libre G en (u.a) les énergies libre relatives de Gibbs (ΔG) (kcal.mol^{-1}) et les populations à 298.15K avec la méthode M05-2X

Méthode	M05-2X								
Milieu	Gaz			Ethanoate de pentyle			Eau		
Isomère	G	ΔG	Pop%	G	ΔG	Pop%	G	ΔG	Pop%
CurE	-1263.195663	0.0	99.99	-1263.226708	0.0	99.87	-1263.225170	0.0	99.38
CurK	-1263.186953	5.5	0.01	-1263.220426	3.9	0.13	-1263.220361	3.0	0.62

Les résultats d'optimisation des géométries des deux formes isomères de la curcumine montrent que la structure de la forme énole (CurE) est différente à celle de β -dicétone (CurK). La structure de la forme β -dicétone n'est pas complètement plane et elle présente un angle dièdre CCCO de $-111,05^\circ$. Cependant, chaque cycle méthoxy-phénol est complètement plan en raison de la conjugaison et de la liaison hydrogène intramoléculaire [40]. Par contre les deux cycles méthoxy-phénol dans forme énole sont bien conjugués et coplanaires. Les résultats des deux [tableau III.1.2](#) et [III.1.3](#) montrent bien que les deux formes sont différentes en énergies libres. L'énergie libre de la forme énole est inférieure à celle de la β -dicétone ce qui implique que la forme énole est la forme dominante à la fois en phase gazeuse ainsi qu'en solution suivant les deux méthodes B3LYP/6-31+G(d,p) et M05-2X/6-31+G(d,p) et cela est justifié par la présence de la liaison hydrogène ainsi que la présence des doubles liaisons conjuguées le long de la chaîne de la curcumine et qui donne une stabilité supplémentaire à cette molécule. Ces résultats sont en parfait accord avec les résultats théoriques et expérimentaux [22, 23, 24, 28, 29].

8.3. Détermination du site responsable de l'attaque radicalaire :

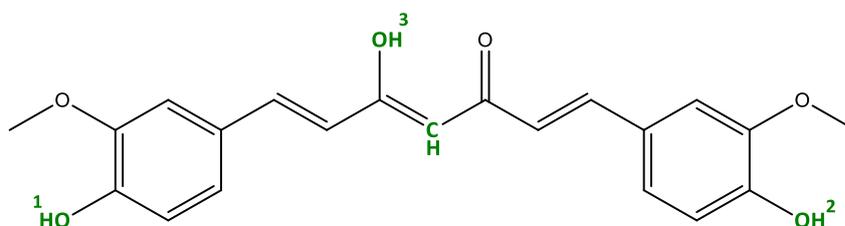


Figure III.1.7 : Les différents sites étudiés pour l'attaque radicalaire

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Afin de prédire le site qui joue un rôle majeur dans l'activité antioxydante de la curcumine, nous avons étudié la BDE_{X-H} (l'enthalpie de dissociation de la liaison X-H) des deux groupements OH phénoliques et énolique ainsi que le CH du fragment éthylénique.

$$BDE_{X-H} = H(\text{Cur-X}^{\bullet}) + H(\text{H}^{\bullet}) - H(\text{Cur-XH})$$

Les résultats sont donnés dans le [tableau III.1.4](#) suivant :

Tableau III.1.4: Les valeurs de BDE à 298.15K en (kcal.mol⁻¹) dans la phase gazeuse ainsi qu'en solution calculé avec la méthode M05-2X/6-31+G(d,p)

BDE (kcal.mol ⁻¹)			
Milieu \ Site	Gaz ($\epsilon = 1$)	Ethanoate de pentyle ($\epsilon = 4,73$)	Eau ($\epsilon = 78.35$)
OH ¹	85.32	83.34	83.14
OH ²	85.61	83.65	83.57
OH ³	112.23	111.17	111.96
CH	118.14	119.44	120.90

A partir des résultats des calculs de la BDE, on remarque que le BDE_{O-H1} et BDE_{O-H2} sont plus faibles que BDE_{O-H3} et BDE_{C-H} en phase gazeuse ainsi qu'en solution, suggérant que l'abstraction de l'atome H se fait principalement du groupement O-H phénolique et l'abstraction de l'atome H de la liaison O-H énolique et C-H éthylénique sont difficiles, car la BDE_{O-H3} et BDE_{C-H} sont considérablement élevée (112-120 kcal.mol⁻¹). De plus, la BDE du groupement OH₁ est légèrement plus faible que la BDE du groupement OH₂ indiquant que le site OH₁ est le site responsable de l'activité antioxydante.

8.4. Piégeage des radicaux libres HO[•], HOO[•], [•]NO et [•]NO₂ par la curcumine

La réaction de piégeage des radicaux libres par la curcumine peut avoir lieu suivant trois mécanismes principaux SET, HAT et RAF



L'énergie libre du mécanisme SET est calculée comme suit :

$$\Delta_r G^{\text{SET}} = [G(\text{Cur-OH}^{\bullet+}) + G(\text{R}^{-})] - [G(\text{Cur-OH}) + G(\text{R}^{\bullet})]$$

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions



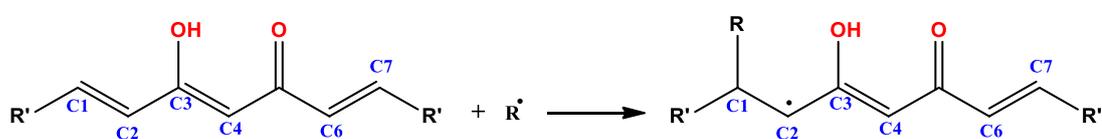
L'énergie libre du mécanisme HAT est calculée suivant l'équation :

$$\Delta_r G^{\text{HAT}} = [\text{G}(\text{Cur-O}^\bullet) + \text{G}(\text{RH})] - [\text{G}(\text{Cur-OH}) + \text{G}(\text{R}^\bullet)]$$

Mécanisme RAF

Le mécanisme RAF est étudié en tenant compte des sites actifs C1, C2, C3, C4, C6 et C7 de la curcumine :

Exemple : formation de l'adduit radicalaire sur C1:



L'énergie libre du mécanisme RAF est calculée comme suit :

$$\Delta_r G^{\text{RAF}} = [\text{G}(\text{Cur-OH-R}^\bullet)] - [\text{G}(\text{Cur-OH}) + \text{G}(\text{R}^\bullet)] \quad \text{R} = \text{HO}^\bullet, \text{HOO}^\bullet, \bullet\text{NO}, \bullet\text{NO}_2$$

Remarque :

Réactions endergoniques et exergoniques :

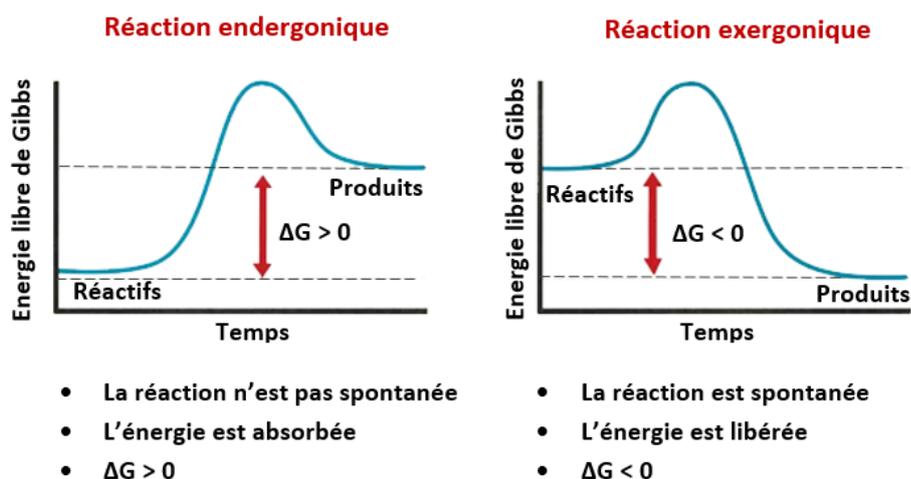


Figure III.1.8 : Représentation schématique des réactions endergonique et exergonique

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

- Les réactions qui ont des valeurs de ΔG négatives ($\Delta G < 0$) libèrent de l'énergie libre et ils sont appelées réactions **exergoniques** ou réactions favorables. Un ΔG négatif signifie que les réactifs (état initial) ont plus d'énergie libre que les produits (état final). Les réactions exergoniques sont également appelées réactions spontanées, car elles peuvent se produire sans ajout d'énergie. [41, 42]
- Cependant, les réactions avec un ΔG positif ($\Delta G > 0$) nécessitent un apport d'énergie et sont appelées réactions **endergoniques**. Elles sont des réactions défavorables car les produits (état final) ont plus d'énergie libre que les réactifs (état initial). Les réactions endergoniques ne sont pas spontanées, ce qui signifie que de l'énergie doit être ajoutée avant de pouvoir se produire [41, 42].

a) Etude thermodynamique de la réaction de piégeage Curcumine + HO[•]

La réaction de piégeage du radical HO[•] par la curcumine suivant les mécanismes SET/HAT/RAF a été étudiée en phase gazeuse et dans un milieu faiblement polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu fortement polaire (eau) et les résultats sont récapitulés dans le [tableau III.1.5](#).

Tableau III.1.5. Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) (kcal.mol^{-1}) de la réaction de piégeage **Cur + HO[•]**

Cur + HO[•]				
Mécanisme	Milieu	Phase gazeuse ($\epsilon=1$)	Ethanoate de pentyle ($\epsilon=4,73$)	Eau ($\epsilon=78.35$)
SET		128.69	46.98	2.97
HAT		-31.83	-35.34	-38.32
RAF	C1	-26.45	-23.49	-23.55
	C2	-23.46	-22.48	-22.34
	C3	-13.46	-13.90	-15.02
	C4	-20.36	-20.15	-23.69
	C6	-23.19	-21.29	-22.34
	C7	-26.44	-24.05	-23.28

Mécanisme SET : Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage **Cur + HO[•]** diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme SET est défavorisé thermodynamiquement.

Mécanisme HAT: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage **Cur + HO[•]** sont négatives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) et elles diminuent lorsque la polarité du milieu augmente indiquant que le mécanisme HAT est favorisé thermodynamiquement dans les trois milieux

Mécanisme RAF: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage **Cur + HO[•]** sont négatives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau). Les sites C1, C2, C4, C6 et C7 sont les sites les plus favorisés pour la formation de l'adduit radicalaire; par contre le site C3 est le moins favorisé pour la formation de l'adduit radicalaire.

b) Etude thermodynamique de la réaction de piégeage Curcumine + HOO[•]

La réaction de piégeage du radical HOO[•] par la curcumine suivant les mécanismes SET/HAT/RAF a été étudiée en phase gazeuse et dans un milieu faiblement polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu fortement polaire (eau) et les résultats sont récapitulés dans le [tableau III.1.6](#).

Tableau III.1.6. Énergie libre de Gibbs (Δ_rG) (kcal.mol^{-1}) de la réaction de piégeage **Cur + HOO[•]**

Cur + HOO[•]				
Mécanisme	Milieu	Phase gazeuse ($\epsilon=1$)	Ethanoate de pentyle ($\epsilon=4,73$)	Eau ($\epsilon=78.35$)
SET		144.58	68.07	26.47
HAT		1.60	5.61	6.13
RAF	C1	0.85	2.67	1.06
	C2	4.76	5.70	3.51
	C3	12.39	14.16	12.14
	C4	5.96	8.99	5.40
	C6	3.60	7.41	2.31
	C7	2.67	4.73	4.54

Mécanisme SET: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage **Cur + HOO[•]** diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme SET est défavorisé thermodynamiquement.

Mécanisme HAT: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + HOO^{\bullet}$ augmentent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme HAT est défavorisé thermodynamiquement dans les trois milieux.

Mécanisme RAF: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + HOO^{\bullet}$ sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme RAF est défavorisé thermodynamiquement dans les trois milieux.

Remarque: La réaction $Cur + \cdot OH$ est plus favorisée thermodynamiquement que la réaction $Cur + \cdot OOH$ et cela est due à la grande réactivité du radical $\cdot OH$ en comparant avec le radical $\cdot OOH$ [19, 43] .

c) Etude thermodynamique de la réaction de piégeage Curcumine + $\cdot NO$

La réaction de piégeage du radical $\cdot NO$ par la curcumine suivant les mécanismes SET/HAT/RAF a été étudiée en phase gazeuse et dans un milieu faiblement polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu fortement polaire (eau) et les résultats sont récapitulés dans le [tableau III.1.7](#).

Tableau III.1.7. Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) ($kcal.mol^{-1}$) de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO$

Cur + $\cdot NO$				
Mécanisme	Milieu	Phase gazeuse ($\epsilon=1$)	Ethanoate de pentyle ($\epsilon=4,73$)	Eau ($\epsilon=78.35$)
SET		189.97	109.36	81.01
HAT		107.74	99.55	97.00
RAF	C1	29.00	27.95	25.36
	C2	30.48	29.71	26.45
	C3	47.86	44.47	39.99
	C4	36.55	32.10	28.77
	C6	31.04	29.36	26.69
	C7	33.56	30.07	28.76

Mécanisme SET: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

(gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme SET est défavorisé thermodynamiquement dans les trois milieux.

Mécanisme HAT: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme HAT est également défavorisé thermodynamiquement dans les trois milieux.

Mécanisme RAF: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme RAF est défavorisé thermodynamiquement pour tous les sites et dans les trois milieux.

d) Etude thermodynamique de la réaction de piégeage Curcumine + $\cdot NO_2$

La réaction de piégeage du radical $\cdot NO_2$ par la curcumine suivant les mécanismes SET/HAT/RAF a été étudiée en phase gazeuse et dans un milieu faiblement polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu fortement polaire (eau) et les résultats sont récapitulés dans le [tableau III.1.8](#).

Tableau III.1.8. Énergie libre de Gibbs ($\Delta_r G$) ($kcal.mol^{-1}$) de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO_2$

		$Cur + \cdot NO_2$		
Mécanisme	Milieu	Phase gazeuse ($\epsilon=1$)	Ethanoate de pentyle ($\epsilon=4,73$)	Eau ($\epsilon=78.35$)
SET		109.32	35.86	3.77
HAT		5.35	0.50	-4.66
RAF	C1	9.65	7.78	3.09
	C2	12.74	10.40	6.40
	C3	25.10	21.58	18.06
	C4	15.32	12.87	7.30
	C6	11.57	9.72	2.41
	C7	10.99	8.70	5.12

Mécanisme SET: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $Cur + \cdot NO_2$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

(gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme SET est défavorisé thermodynamiquement dans les trois milieux.

Mécanisme HAT: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $\text{Cur} + \bullet\text{NO}_2$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les deux milieux (gaz et éthanoate de pentyle) et négative dans la phase aqueuse indiquant que le mécanisme HAT est défavorisé thermodynamiquement dans les milieux non polaires (Gaz et éthanoate de pentyle) et favorisé dans les milieux polaires (eau).

Mécanisme RAF: Les valeurs des énergies libres de Gibbs de la réaction de piégeage $\text{Cur} + \bullet\text{NO}_2$ diminuent lorsque la polarité du milieu augmente et elles sont positives dans les trois milieux (gaz, éthanoate de pentyle et eau) indiquant que le mécanisme RAF est défavorisé thermodynamiquement pour tous les sites et dans les trois milieux.

Remarque :

La comparaison des Tableaux 7 et 8 nous permet de conclure que le radical $\bullet\text{NO}_2$ est légèrement plus réactif que le radical $\bullet\text{NO}$.

9. Conclusion

Dans ce chapitre, des calculs DFT au niveau M05-2X/6-31+G(d,p)/SMD ont été effectués afin d'étudier les propriétés de piégeage des radicaux libres par la curcumine en phase gazeuse et dans divers solvants de polarités différentes (éthanoate de pentyle, eau). Trois mécanismes ont été investis à savoir le mécanisme HAT (*transfert d'atome d'hydrogène*), SET (*transfert d'un seul électron*), RAF (*formation d'adduits radicaux*) et SPLET (*perte de proton suivi du transfert d'électron*) par le calcul d'énergies libres de Gibbs. Une étude conformationnelle a été effectuée afin de déterminer le conformère le plus stable de la curcumine. Les résultats révèlent que le conformère CUR I est le plus stable.

Ensuite, Les structures chimiques de la curcumine en termes de la tautomérie éno- β -dicétone ont été étudiées et les résultats montrent que la forme éno- β -dicétone est la forme dominante en phase gazeuse ainsi que dans la solution. De plus, le calcul de la BDE de l'abstraction de l'atome H indique que le mécanisme antioxydant de la curcumine est une

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

abstraction de l'atome H du groupement phénolique OH, et non pas du groupement CH central.

Finalement, le calcul des enthalpies libres des réactions de piégeage des radicaux libres oxygénés (le radical hydroxyle HO•, le radical hydroperoxyde HOO•) et azotés (le monoxyde d'azote •NO et le dioxyde d'azote •NO₂) par la curcumine indique que :

- La curcumine peut piéger le radical hydroxyle HO• dans les milieux polaires et non polaires suivant le mécanisme HAT est RAF et elle ne peut pas piéger le radical hydroperoxyde HOO•.
- La curcumine peut piéger le radical dioxyde d'azote •NO₂ suivant le mécanisme HAT en phase aqueuse uniquement et elle ne peut pas piéger l'oxyde d'azote •NO. Les mêmes tendances ont été obtenus par Lu et al. [44] pour les réactions de piégeage des radicaux •NO et •NO₂ par le piceatannol et l'isorhapontigenin.

Références bibliographiques

- [1] Yadav, R. P.; Tarun, G. Versatility of Turmeric: A Review the Golden Spice of Life. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, **2017**, 6(1), 41-46.
- [2] Hombourger, C. Le Curcuma, De l'épice au médicament. Thèse de doctorat. Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1, **2010**, 222p.
- [3] Noorafshan, A.; Ashkani-Esfahani, S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *CPD*, **2013**, 19 (11), 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>.
- [4] Jourdan, J.P. Curcuma et curcumine : de l'histoire aux intérêts thérapeutiques. Mémoire du diplôme d'études spécialisées innovation pharmaceutique et recherche. Université de CAEN, **2017**, 141p.
- [5] Ravindran, P. N.; Nirmal Babu, K.; Sivaraman, K. Turmeric the Genus Curcuma; *CRC Press: Boca Raton*, **2007**, 504. <https://doi.org/10.1201/9781420006322>.
- [6] Zachariah, T.J.; Leela, N. K. Curcumin or Curcumnoids : Industrial and Medicinal Potential. *FFI JOURNAL*, **2015**, 220 (4), 309-317.
- [7] Goel, A.; Kunnumakkara, A. B.; Aggarwal, B. B. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic, *Biochem Pharmacol*, **2007**, 75 (4), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>.
- [8] Cooksey, C. Turmeric: Old Spice, New Spice. *Biotechnic & Histochemistry*, **2017**, 92 (5), 309–314. <https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1310924>.
- [9] Borsari, M.; Ferrari, E.; Grandi, R.; Saladini, M. Curcuminoids as Potential New Iron-Chelating Agents: Spectroscopic, Polarographic and Potentiometric Study on Their Fe(III) Complexing Ability. *Inorganica Chimica Acta*, **2002**, 328 (1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(01\)00687-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00687-9).
- [10] Bernabé-Pineda, M.; Ramírez-Silva, M. T.; Romero-Romo, M.; González-Vergara, E.; Rojas-Hernández, A. Determination of Acidity Constants of Curcumin in Aqueous Solution and Apparent Rate Constant of Its Decomposition. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2004**, 60 (5), 1091–1097. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(03\)00342-1](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(03)00342-1).
- [11] Zouleikha, A. D. Isolement et Caractérisation Structurale de Curcuminoides d'Origine Naturelle. Mémoire de Master. Université des Frères Mentouri Constantine, **2018**, 113p.
- [12] Anand, P.; Kunnumakkara, A. B.; Newman, R. A.; Aggarwal, B. B. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol. Pharmaceutics*, **2007**, 4 (6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- [13] Shahid, N. Valeur thérapeutique du curcuma. *Sources Vitales*, **2016**, (98).
- [14] Noorafshan, A.; Ashkani-Esfahani, S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *CPD*, **2013**, 19 (11), 2032–2046. <https://doi.org/10.2174/1381612811319110006>.
- [15] Curcumine et santé cardiaque. <https://fr.sanus-q.com/blogs/news/benefits-of-curcumin-heart-health>.

- [16] Soni, V. K.; Mehta, A.; Ratre, Y. K.; Tiwari, A. K.; Amit, A.; Singh, R. P.; Sonkar, S. C.; Chaturvedi, N.; Shukla, D.; Vishvakarma, N. K. Curcumin, a Traditional Spice Component, Can Hold the Promise against COVID-19? *European Journal of Pharmacology*, **2020**, *886*, 173551. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173551>.
- [17] Manoharan, Y.; Haridas, V.; Vasanthakumar, K. C.; Muthu, S.; Thavoorullah, F. F.; Shetty, P. Curcumin: A Wonder Drug as a Preventive Measure for COVID19 Management. *Ind J Clin Biochem*, **2020**, *35* (3), 373–375. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00902-9>.
- [18] Babaei, F.; Nassiri-Asl, M.; Hosseinzadeh, H. Curcumin (a Constituent of Turmeric): New Treatment Option against COVID-19. *Food Sci. Nutr.*, **2020**, *8* (10), 5215–5227. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1858>.
- [19] Galano, A. Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, *59* (4). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i4.81>.
- [20] Llano, S.; Gómez, S.; Londoño, J.; Restrepo, A. Antioxidant Activity in Curcuminoids. *Journal of Physical Chemistry Chemical Physics*, **2019**, *21* (7), 3752–3760. <https://doi.org/10.1039/C8CP06708B>.
- [21] Priyadarsini, K. I.; Maity, D. K.; Naik, G. H.; Kumar, M. S.; Unnikrishnan, M. K.; Satav, J. G.; Mohan, H. Role of Phenolic O-H and Methylene Hydrogen on the Free Radical Reactions and Antioxidant Activity of Curcumin. *Free Radical Biology and Medicine*, **2003**, *35* (5), 475–484. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00325-3).
- [22] Shen, L.; Ji, H.-F. Theoretical Study on Physicochemical Properties of Curcumin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2007**, *67* (3–4), 619–623. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.08.018>.
- [23] Barcla, L. Ross C.; Vinqvist, M. R.; Mukai, k.; Goto, H.; Hashimoto, Y.; Tokunaga, A.; Uno, H. On the Antioxidant Mechanism of Curcumin Classica. *Organic Letters*, **2000**, *2* (18), 2841–2843. <https://doi.org/10.1021/ol000173t>.
- [24] Sun, Y. M.; Zhang, H. Y.; Chen, D. Z.; Liu, C. B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. *Organic Letters*, **2002**, *4* (17), 2909–2911. <https://doi.org/10.1021/ol0262789>.
- [25] Galano, A.; Álvarez-Diduk, R.; Ramírez-Silva, M. T.; Alarcón-Ángeles, G.; Rojas-Hernández, A. Role of the Reacting Free Radicals on the Antioxidant Mechanism of Curcumin. *Chemical Physics*, **2009**, *363* (1–3), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2009.07.003>.
- [26] Agnihotri, N.; Mishra, P. C. Scavenging Mechanism of Curcumin Toward the Hydroxyl Radical: A Theoretical Study of Reactions Producing Ferulic Acid and Vanillin. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115* (49), 14221–14232. <https://doi.org/10.1021/jp209318f>.
- [27] Barzegar, A.; Moosavi-Movahedi, A. A. Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. *PLoS ONE*, **2011**, *6* (10), e26012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026012>.
- [28] Barzegar, A. The Role of Electron-Transfer and H-Atom Donation on the Superb Antioxidant Activity and Free Radical Reaction of Curcumin. *Food Chemistry*, **2012**, *135* (3), 1369–1376. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.070>.

- [29] Benassi, R.; Ferrari, E.; Lazzari, S.; Spagnolo, F.; Saladini, M. Theoretical Study on Curcumin: A Comparison of Calculated Spectroscopic Properties with NMR, UV–Vis and IR Experimental Data. *Journal of Molecular Structure*, **2008**, *892* (1–3), 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.05.024>.
- [30] Boli, L. S. P.; Aisyah, N. D.; Khoirunisa, V.; Rusydi, F.; Rachmawati, H.; Dipojono, H. K. Theoretical Exploration on Free Radical Scavenging Mechanism of Curcumin Analogues in Water Solvent. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.*, **2020**, *856*, 012004. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/856/1/012004>.
- [31] Sun, Y.-M.; Wang, R.-X.; Yuan, S.-L.; Lin, X.-J.; Liu, C.-B. Theoretical Study on the Antioxidant Activity of Curcumin. *Chin. J. Chem.*, **2010**, *22* (8), 827–830. <https://doi.org/10.1002/cjoc.20040220812>.
- [32] Feng, J.-Y.; Liu, Z.-Q. Phenolic and Enolic Hydroxyl Groups in Curcumin: Which Plays the Major Role in Scavenging Radicals? *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57* (22), 11041–11046. <https://doi.org/10.1021/jf902244g>.
- [33] Anjomshoa, S.; Namazian, M.; Noorbala, M. R. Is Curcumin a Good Scavenger of Reactive Oxygen Species? A Computational Investigation. *Theor Chem Acc*, **2017**, *136* (9), 103. <https://doi.org/10.1007/s00214-017-2128-5>.
- [34] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2* (2), 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>.
- [35] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. Gaussian 09, Revision A.02.
- [36] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [37] Parimita, S. P.; Ramshankar, Y. V.; Suresh, S.; Guru Row, T. N. Redetermination of Curcumin: (1*E*,4*Z*,6*E*)-5-Hydroxy-1,7-Bis(4-Hydroxy-3-Methoxyphenyl)Hepta-1,4,6-Trien-3-One. *Acta Crystallogr E Struct Rep Online*, **2007**, *63* (2), o860–o862. <https://doi.org/10.1107/S160053680700222X>.
- [38] Ishigami, Y.; Goto, M.; Masuda, T.; Takizawa, Y.; Suzuki, S. The Crystal Structure and the Fluorescent Properties of Curcumin. *J. Jpn. Soc. Colour Mater.*, **1999**, *72* (2), 71–77. <https://doi.org/10.4011/shikizai1937.72.71>.

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

- [39] Sanphui, P.; Goud, N. R.; Khandavilli, U. B. R.; Bhanoth, S.; Nangia, A. New polymorphs of curcumin. <http://www.crystallography.net/cod/7106288.html>.
- [40] Sun, Y.-M.; Zhang, H.-Y.; Chen, D.-Z.; Liu, C.-B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. *Org. Lett.*, **2002**, 4 (17), 2909–2911. <https://doi.org/10.1021/ol0262789>.
- [41] Free energy, endergonic vs exergonic reactions. <https://www.khanacademy.org/science/biology/energy-and-enzymes/free-energy-tutorial/a/gibbs-free-energy>.
- [42] Helmenstine, A. N. Endergonic vs Exergonic Reactions and Processes. <https://www.thoughtco.com/endergonic-vs-exergonic-609258>.
- [43] Peyrot, F. Réactions des espèces réactives de l'azote dérivées du monoxyde d'azote avec la mélatonine et quelques indoles apparentés. Implications biologiques. Thèse de doctorat. Université Paris XI, **2004**, 227p.
- [44] Lu, Y.; Wang, A.; Shi, P.; Zhang, H. A Theoretical Study on the Antioxidant Activity of Piceatannol and Isorhapontigenin Scavenging Nitric Oxide and Nitrogen Dioxide Radicals. *PLoS ONE*, **2017**, 12 (1), e0169773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169773>.

APPLICATION 2

Étude théorique de l'activité antioxydante des acides hydroxy-cinnamiques vis-à-vis du radical DPPH dans les solvants polaires et non polaires

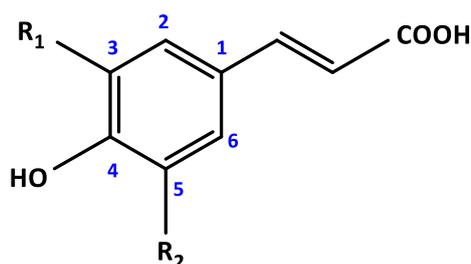
Résumé :

L'activité antioxydante d'une série d'acides hydroxy-cinnamiques (HCA) a été étudiée en phase gazeuse et dans les solvants polaires (éthanol, l'eau) et non polaires (éthanoate de pentyle) afin de rationaliser le classement du pouvoir antioxydant obtenu expérimentalement dans une solution éthanolique de DPPH et d'analyser l'effet de solvants sur les mécanismes (HAT, SPLET et SET-PT) de l'activité antioxydante. Les calculs ont été effectués au niveau DFT/M05-2X/6-31+G(d,p) et les résultats obtenus montre que le type du mécanisme ainsi que la capacité antioxydante des HCA est remarquablement influencée par la polarité du solvant. D'autre part nos calculs effectués dans l'éthanol sont en bon accord avec les mesures expérimentales. D'autre part, les calculs montrent que l'ortho substitution de l'acide caféique par des groupements fortement électrodonneurs (-NH₂) permet de concevoir de nouveaux dérivés à fort potentiel antioxydant.

1. Introduction

Les acides hydroxy-cinnamiques (*Hydroxycinnamic acids* HCA) sont des acides phénoliques qui se dérivent de l'acide cinnamique. Ils possèdent une structure chimique simple de type C₆-C₃ et ils appartiennent à la grande famille des phénylpropanoïdes [1]. Les HCA naturels se trouvent généralement dans les fruits, les légumes, les herbes, les feuilles de thé, le café et les céréales, etc [1,2]. De plus, les HCA possèdent un large spectre d'activités biologiques à savoir: l'activité anti-inflammatoire, anti-microbienne, anti-tumorale, anti-neuro-protectrice, anti-collagénase, anti-mélanogénèse [1,3], et notamment l'activité antioxydante [4, 5]. Les principaux HCA sont (*Schéma III.2.1*):

- Acide caféique (*caffeic acid*) CA
- Acide sinapique (*sinapic acid*) SA
- Acide férulique (*ferulic acid*) FA
- Acide *p*-coumarique (*p-Coumaric acid*) *p*-CA



Dérivés HCA naturels :

CA $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$

SA $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$

FA $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}$

***p*-CA** $R_1 = R_2 = \text{H}$

Schéma III.2.1. Structures chimiques des dérivés d'acides hydroxy-cinnamiques naturels

L'étude théorique de l'activité antioxydante des HCA a suscité un grand intérêt ces deux dernières décennies 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 diabète, le cancer, les maladies inflammatoires, les maladies cardiovasculaires les maladies neurodégénératives.

De nombreuses études théoriques dédiées à l'activité antioxydante des HCA peuvent être trouvées dans la littérature [6–10]:

Urbaniak et al. [6] ont étudié les propriétés antioxydantes des acides *trans p*-coumarique et *trans* sinapique en phase gazeuse et en milieu aqueux. Les calculs ont été effectués au niveau DFT/B3LYP/6-311+G(2d,2p) en utilisant les descripteurs théoriques suivants: BDE, AIP, PDE, PA, ETE, $\Delta H_{\text{acidity}}$ et $\Delta G_{\text{acidity}}$ et les résultats montrent que ces composés réagissent selon le mécanisme HAT (transfert d'atome d'hydrogène) en phase gazeuse et selon le mécanisme SPLET (transfert séquentiel d'un électron suivi de la perte d'un proton) dans un milieu aqueux.

Urbaniak et al. [7] ont étudié théoriquement la stéréochimie *cis/trans* et l'effet de solvants sur l'activité antioxydante de l'acide férulique FA. Quatre mécanismes antioxydants ont été étudiés : HAT, SPLET, SET-PT et TMC en phase gazeuse, dans l'éthanol, DMSO et l'eau en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p) et le modèle de solvant CPCM. Les résultats obtenus ont également montré que HAT est le mécanisme le plus favorisé en phase gazeuse tandis que le SPLET est plus favorisé dans les milieux polaires. De plus, les résultats montrent également que l'acide férulique pourrait être considéré comme un agent chélateur des métaux de transition.

Giacomelli et al. [8] ont calculé l'enthalpie de dissociation de la liaison OH phénolique (BDE_{O-H}) d'une série d'acides phénoliques y compris les acides caféique, férulique, *p*-coumarique et cinnamique. Les calculs ont été effectués avec la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d,p) et montrent l'importance des liaisons hydrogène intramoléculaires dans le calcul des BDE_{O-H} . Cependant, leurs calculs ont été effectués **en phase gazeuse** alors que les mesures expérimentales de l'activité antioxydante ont été réalisées **dans l'éthanol**.

Mohajeri et al. [9] ont étudié les propriétés antioxydantes des HCA (caféique, férulique, sinapique, *p*-coumarique) par le calcul des enthalpies de dissociations des liaisons O-H (BDE_{OH}) et les potentiels d'ionisation (IP) **en phase gazeuse**. Leurs résultats montrent que la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire en position ortho du groupement hydroxyle diminue la BDE_{O-H} , IP et la densité de spin sur l'atome O du groupement OH. Cependant, aucune étude mécanistique n'a été réalisée **en milieu solvaté** et aucune rationalisation théorique de la classification du pouvoir antioxydant de ces HCA n'a été établie par ces auteurs.

Szeląg et al. [10] ont effectué une analyse de l'activité antioxydante pour les acides *trans* et *cis* hydroxy-cinnamiques pour déterminer le pharmacophore antioxydant théorique. Les mécanismes antioxydants investigués sont HAT, SPLET, SET-PT et TMC en se basant sur la méthode B3LYP/6-311++G(2d,2p) en phase gazeuse et dans les milieux polaires (éthanol, DMSO, eau). Ces auteurs ont conclu que SPLET est le mécanisme le plus favorisé dans les solvants polaires et le classement de l'activité antioxydante de ces systèmes a été établi à l'aide du descripteur PA (affinité protonique) correspondant à la première étape du mécanisme SPLET. Cependant, le descripteur PA n'est qu'une mesure de l'enthalpie de déprotonation (acidité) de la molécule mère (Ar-OH) pour former l'anion radical (Ar-O⁻) et il ne peut pas être utilisé pour l'estimation de l'enthalpie d'abstraction de l'atome H pour former le radical final (Ar-O[•]).

Kikuzaki et al. [11] ont évalué expérimentalement l'activité antioxydante d'une large série de composés phénoliques incluant les HCA (acides férulique, caféique, sinapique et *p*-coumarique) vis-à-vis le radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) dans une solution éthanolique. Notons que le radical DPPH (**Schéma III.2.2**) est un radical stable et il est largement utilisé pour évaluer les propriétés antiradicalaires/antioxydantes des phénols

synthétiques et naturels en utilisant le méthanol ou l'éthanol comme solvants. L'activité de piégeage radicalaire (*radical scavenging activity* RSA) des composés testés a été mesurée comme la diminution de l'absorbance du DPPH exprimée en pourcentage de l'absorbance d'une solution de DPPH de référence. La concentration de la solution éthanolique de DPPH est de 100 μM et la concentration de composés est de 20 μM . Les mesures expérimentales dans l'éthanol sont résumées dans le [Tableau III.2.1](#) et ont montré l'ordre croissant suivant :



Georgiev et al. [12] ont étudié le pouvoir antioxydant des amides hydroxy-cinnamoyl *in vitro* y compris les acides caféique, sinapique, férulique et *p*-coumarique en utilisant une solution éthanolique du radical DPPH ([Tableau III.2.1](#)). Les tests ont été effectués en triple et les valeurs présentées dans ce tableau sont la valeur moyenne de trois mesures \pm intervalle de confiance, calculée au niveau de signification 0,05. Le temps de réaction est de 20 minutes. L'ordre croissant pour les différentes concentrations est le même :

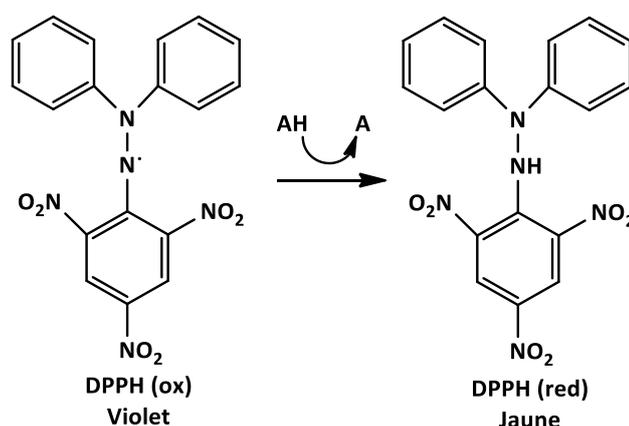


Schéma III.2.2. Le principe de l'analyse expérimentale de RSA du DPPH

Tableau III.2.1. Données expérimentales de l'activité de piégeage des radicaux DPPH par les dérivés des HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) dans l'éthanol.

HCA	Kikuzaki [11] (% RSA)	Georgiev [12] (% RSA)		
		0.9 mM	1.8 mM	3.6 mM
<i>p</i> CA	7.0 ± 0.8	2.90 ± 0.07	4.70 ± 0.10	6.10 ± 0.10
FA	27.3 ± 0.8	13.81 ± 0.05	25.10 ± 0.30	44.32 ± 0.20
SA	33.2 ± 0.4	17.22 ± 0.03	31.91 ± 0.02	69.62 ± 0.10
CA	49.6 ± 0.6	34.10 ± 0.57	64.28 ± 2.89	91.83 ± 1.61

Notre but dans ce chapitre est de mener une étude théorique de l'activité antioxydante d'une série de HCA afin de :

i) Prédire le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement et l'activité antioxydante des HCA en solution éthanolique ($\epsilon = 24,85$) et de rationaliser l'ordre expérimental [11, 12] à l'aide de descripteurs thermochimiques fiables.

ii) Prédire le mécanisme le favorisé thermodynamiquement et l'activité antioxydante des HCA en phase gazeuse ($\epsilon = 1$), et dans un solvant non polaire (éthanoate de pentyle, $\epsilon = 4,73$) pour simuler le milieu lipidique et dans un solvant polaire (eau, $\epsilon = 78,35$) pour modéliser un environnement aqueux (sérum sanguin) et extracellulaire.

iii) Concevoir de nouveaux dérivés HCA avec une activité antioxydante plus puissante que les quatre HCA conventionnels.

2- Considérations théoriques et méthodologie de calculs

- L'optimisation des géométries des molécules neutres, des espèces radicalaires, des anions et des cations radicalaires a été effectuée en utilisant la base standard 6-31+G(d,p) et la fonctionnelle M05-2X [13] implémentée dans le programme Gaussian 09 [14]. On note que cette fonctionnelle méta-hybride est particulièrement recommandée en raison de ses performances à la fois pour les calculs cinétiques et thermochimiques et pour les interactions non covalentes. Elle est également recommandée pour le calcul des énergies de dissociation des liaisons chimiques [15]. En effet, il a été trouvé que M05-2X estime des enthalpies de réaction meilleures que la fonctionnelle B3LYP [16]. De plus, cette fonctionnelle a été largement utilisée par de nombreux auteurs indépendants [17–20].

- Les points stationnaires ont été obtenus par le calcul des fréquences de vibration au même niveau de théorie et les valeurs positives de toutes les fréquences vibrationnelles harmoniques confirment les vrais minima des structures optimisées.

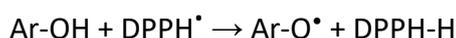
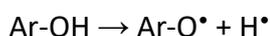
- Les effets de solvants ont été considérés à l'aide du modèle de solvation de Truhlar SMD [21], qui est le choix recommandé dans le programme Gaussian 09 [14] pour le calcul des enthalpies et des enthalpies libres de solvation.

- Trois mécanismes d'action antioxydante ont été étudiés [10, 22–25] à savoir (**Schéma III.2.3**):

- HAT (transfert d'atome d'hydrogène)
- SPLET (transfert séquentiel d'un électron suivi de la perte d'un proton)
- SET-PT (transfert d'un seul électron suivi du transfert de protons)

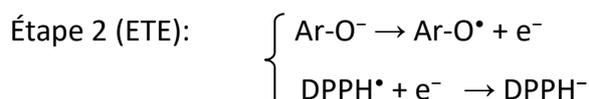
i) Mécanisme HAT

Ce mécanisme est caractérisé par une étape unique. Le radical phénoxy Ar-O• est formé par la dissociation homolytique de la liaison OH de la molécule mère Ar-OH. L'atome H libéré est transféré au radical DPPH• pour former la molécule DPPH-H.



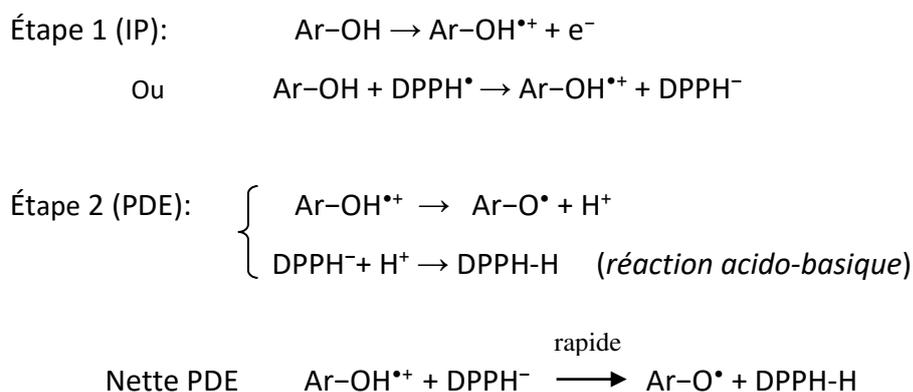
ii) Mécanisme SPLET

Ce mécanisme se déroule en deux étapes: la déprotonation de la molécule mère Ar-OH suivie de l'ionisation de l'anion Ar-O⁻ qui se produit simultanément [23–25] avec la réduction du radical (DPPH• dans ce cas):



iii) Mécanisme SET-PT

Ce mécanisme se déroule également en deux étapes: l'ionisation de la molécule mère Ar-OH suivie de la déprotonation du cation radical Ar-OH^{•+} qui se produit simultanément à la protonation de l'anion (DPPH⁻ dans ce cas) :

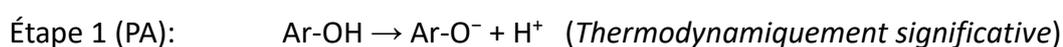


Dans de nombreux travaux théoriques publiés dans la littérature [23–29], il a été souligné que, dans les mécanismes en deux étapes tels que SPLET et SET-PT l'énergie de la première étape est **déterminante** (PA pour le mécanisme SPLET et IP pour le mécanisme SET-PT). La valeur la plus basse permet d'identifier le mécanisme le plus probable. C'est-à-dire d'un point de vue thermodynamique, des valeurs faibles de PA favorisent le processus SPLET tandis que des valeurs faibles de IP favorisent le processus SET-PT.

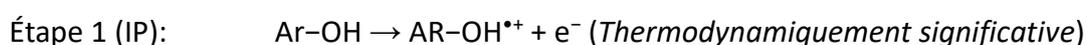
Par ailleurs, il reste à préciser que la deuxième étape du SPLET n'est pas isolée et elle se produit simultanément avec la réduction du radical (dans ce cas DPPH[•]) comme il est indiqué dans les articles originaux qui ont introduit le mécanisme SPLET [23–25]. Les auteurs précisent également que, sur la base des études entre l'antioxydant phénolique et le radical DPPH[•], l'étape de déprotonation (première étape de SPLET) est équilibrée et le transfert d'électrons de l'anion ArO⁻ au radical DPPH[•] est **rapide**. De même, la deuxième étape de SET-PT, qui se produit simultanément avec la protonation de l'anion DPPH⁻ est aussi **rapide** [25]. Sur la base de ces rapports, les études théoriques considèrent que seule la première étape est thermodynamiquement significative, et donc l'enthalpie de la première étape est utilisée pour déterminer le mécanisme le plus prédominant [25].

Pour ces considérations, dans le présent travail ainsi que dans la plupart des études théoriques, les mécanismes détaillés auparavant pour SPLET et SET-PT respectivement sont remplacés par les mécanismes simplifiés suivants:

➤ **Mécanisme SPLET :**



➤ **Mécanisme SET-PT:**



Les trois mécanismes sont ensuite étudiés par le calcul de descripteurs thermodynamiques théoriques à savoir :

- BDE (*Bond Dissociation Enthalpy*) pour le HAT.
- PA (*Proton Affinity*) et ETE (*Electron Transfer Enthalpy*) pour le SPLET.
- IP (*Ionisation Potential*) et PDE (*Proton Dissociation Enthalpy*) pour SET-PT.

Ces grandeurs thermochimiques sont calculées à l'aide des équations suivantes :

HAT: $\text{BDE} = \text{H}(\text{Ar-O}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^\bullet) - \text{H}(\text{Ar-OH})$ (1)

SPLET: (étape 1) $\text{PA} = \text{H}(\text{Ar-O}^-) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{Ar-OH})$ (2a)

(étape 2) $\text{ETE} = \text{H}(\text{Ar-O}^\bullet) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{Ar-O}^-)$ (2b)

SET-PT: (étape 1) $\text{IP} = \text{H}(\text{Ar-OH}^{\bullet+}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{Ar-OH})$ (3a)

(étape 2) $\text{PDE} = \text{H}(\text{Ar-O}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{Ar-OH}^{\bullet+})$ (3b)

Où H(X) désigne l'enthalpie du système X dans des conditions standard (T=298.15 K, P=1 atm).

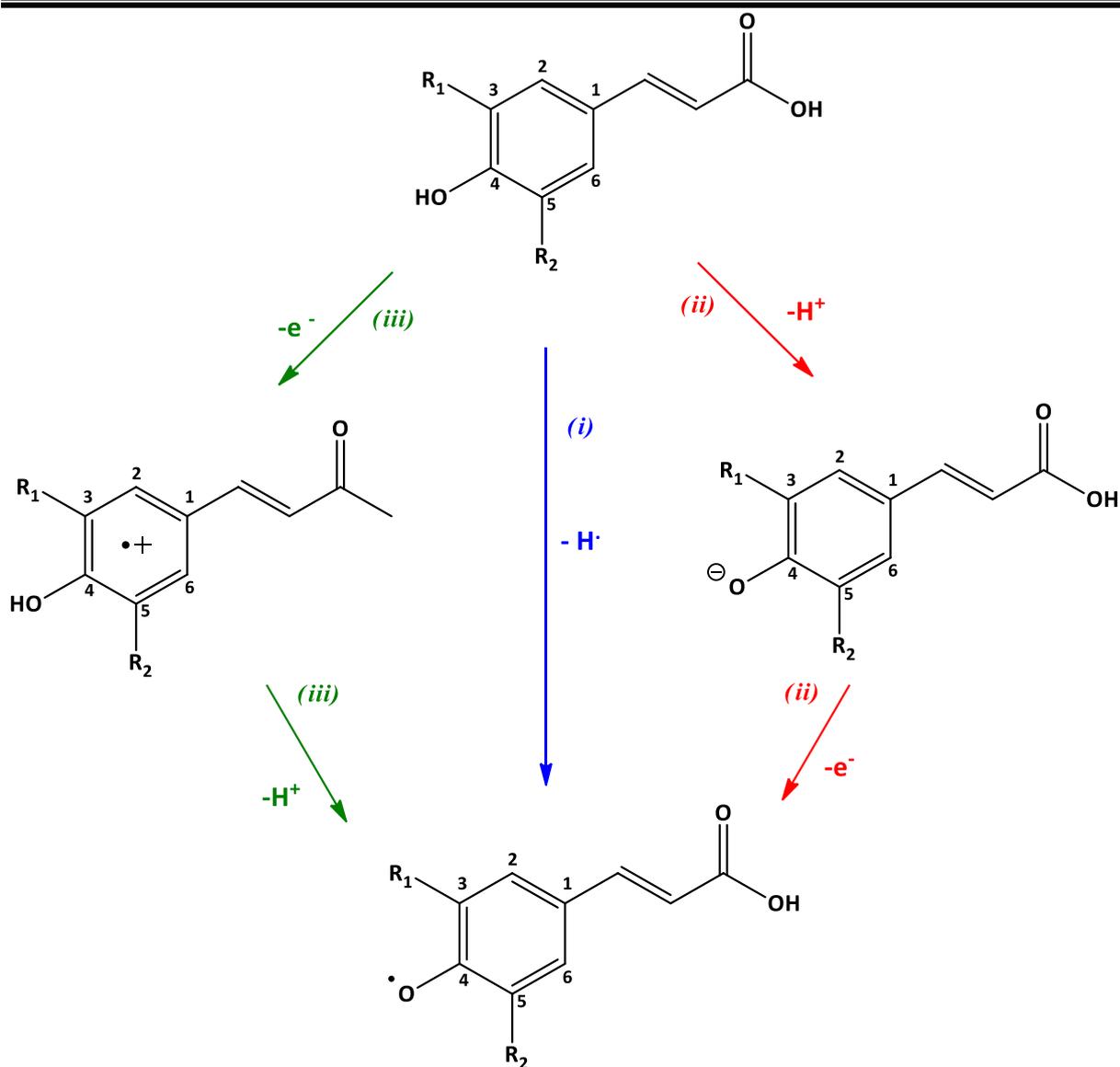


Schéma III.2.3: Représentation schématique des mécanismes (i) HAT, (ii) SPLET et (iii) SET-PT

Il est important de noter aussi que le site préféré pour l'action antiradicalaire peut être prédit à partir de « l'énergie minimale requise » [30–33].

- BDE_{\min} pour le HAT.
- La somme $(PA + ETE)_{\min}$ par rapport au changements structuraux successifs ($Ar-OH \rightarrow Ar-O^- \rightarrow Ar-O^\bullet$) pour SPLET.
- La somme $(IP + PDE)_{\min}$ correspondant aux changements structuraux successifs ($Ar-OH \rightarrow Ar-OH^{+\bullet} \rightarrow Ar-O^\bullet$) pour SET-PT.

Les trois descripteurs BDE_{\min} , $(PA + ETE)_{\min}$ $(IP + PDE)_{\min}$ sont utilisés pour comparer le RSA de différents sites au sein d'une même molécule (dans ce cas CA) et de comparer le RSA des dérivés de HCA (CA, SA, FA, *p*-CA).

2. Résultats et discussion

3.1. Structures moléculaires et géométries

Les géométries d'équilibre des HCA étudiés (*p*-CA, FA, SA, CA) en phase gazeuse et en solution ont été optimisées au niveau de calcul M05-2X/6-31+G(d, p). On note que pour CA, l'abstraction de l'atome H des deux positions 3-OH et 4 OH ont été considérées.

Les structures moléculaires optimisées en phase gazeuse sont données dans le [**tableau III.2.2.**](#)

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.2.2. Structures géométriques optimisées des dérivés de HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) en phase gazeuse.

HCA	Neutre	Anion	Cation radical	Radical
CA		<p>3-OH</p> <hr/> <hr/> <p>4-OH</p> <hr/>		<p>3-OH</p> <hr/> <hr/> <p>4-OH</p> <hr/>
SA				
FA				
<i>p</i> -CA				

3.2. Enthalpies standard de l'atome d'hydrogène H^\bullet , du proton H^+ et de l'électron e^- en phase gazeuse et dans les solvants (éthanoate de pentyle, éthanol, eau)

Afin d'obtenir une estimation précise des descripteurs thermochimiques responsables de l'action antioxydante, il est nécessaire de déterminer les enthalpies standards précises des espèces H^\bullet , H^+ et l'électron e^- en phase gazeuse (vide) et dans les différents solvants (voir [tableau III.2.3](#)).

On note que l'enthalpie standard (P=1atm, T=298,15K) de l'atome d'hydrogène H^\bullet en phase gazeuse [26] est la somme de l'énergie électronique à 0K plus la correction thermique:

$$H^\circ(H^\bullet) = E_{\text{électronique}}(H) + (5/2)RT = -1306.553 \text{ kJ. mol}^{-1}$$

De même l'enthalpie standard du proton en phase gazeuse est [34] :

$$H^\circ(H^+) = (5/2)RT = 6.197 \text{ kJ. mol}^{-1}$$

L'enthalpie standard de l'électron estimée en phase gazeuse (dans le vide) est égale à 3,146 kJ. mol⁻¹. Cette valeur est prise de la littérature et elle est basée sur la solution numérique des équations de mécanique statistique de Fermi-Dirac [35].

D'autre part, les enthalpies de solvation standard de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron dans l'éthanoate de pentyle, l'éthanol et l'eau ont été prises de la littérature [36, 37] et elles sont estimés à l'aide du protocole basé sur les équations suivantes [38] :

$$H^\circ(H^\bullet)_{\text{solv}} = H^\circ(H^\bullet)_{\text{gaz}} + \Delta H^\circ_{\text{solv}}(H^\bullet) \quad (4a)$$

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

$$H^\circ(e^-)_{\text{solv}} = H^\circ(e^-)_{\text{gaz}} + \Delta H^\circ_{\text{solv}}(e^-) \quad (4c)$$

Tableau III.2.3 : Enthalpies de solvation standard (en kJ.mol⁻¹) de l'atome d'hydrogène, du proton et de l'électron en phase gazeuse et dans les solvants polaires et non polaires

Espèces	Enthalpie dans la phase gazeuse H°_{gaz}	Enthalpies de solvation $\Delta_{\text{solv}} H^\circ$		
		Ethanoate de pentyle	Ethanol	Eau
Atome d'hydrogène (H^\bullet)	-1306.553 ^[26]	2.8 ^a	3.7 ^[37]	-4 ^[37]
Proton (H^+)	6.197 ^[34]	-1005.9 ^[36]	-1064.5 ^[36]	-1052 ^[36]
Electron (e^-)	3.146 ^[35]	-51.1 ^[36]	-43.6 ^[36]	-66.8 ^[36]

^a Calculé dans ce travail au niveau M05-2X/6-311++G(3df,3pd)

3.3. Évaluation théorique de l'activité antioxydante des HCA étudiés

Les descripteurs thermochimiques définis dans les équations (1-3) ont été calculés pour les quatre dérivés HCA (*p*-CA, FA, SA, CA). Les résultats sont récapitulés dans les tableaux (III.2.4a-b) pour la phase gazeuse, l'éthanoate de pentyle, l'éthanol et l'eau respectivement.

Tableau III.2.4a : Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) en phase gazeuse.

HCA	HAT		SPLET			SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE	
<i>p</i> -CA	355.66	1379.73	291.83	1671.56	785.68	885.88	1671.56	
FA	333.10	1366.92	282.07	1648.99	766.07	882.92	1648.99	
SA	340.42	1392.33	263.99	1656.32	742.23	914.09	1656.32	
CA	3-OH	370.96	1433.89	252.96	1686.86	777.51	909.35	1686.86
	4-OH	322.50	1345.99	292.41	1638.40	777.51	860.89	1638.40

Tableau III.2.4b : Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) dans l'éthanoate de pentyle

HCA	HAT		SPLET			SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE	
<i>p</i> -CA	356.93	251.40	361.62	613.02	574.58	38.45	613.02	
FA	338.31	244.87	349.53	594.40	571.18	23.22	594.40	
SA	339.13	263.05	332.17	595.22	552.27	42.95	595.22	
CA	3-OH	363.48	287.73	331.85	619.57	568.50	51.07	619.57
	4-OH	328.49	224.98	359.59	584.58	568.50	16.08	584.58

Tableau III.2.4c : Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) dans l'éthanol

HCA	HAT		SPLET			SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE	
<i>p</i> -CA	365.00	148.81	420.29	569.10	542.01	27.09	569.10	
FA	357.66	142.71	419.05	561.76	542.02	19.74	561.76	
SA	342.36	145.57	400.88	546.45	523.41	23.05	546.45	
CA	3-OH	360.98	162.92	402.15	565.07	531.03	34.04	565.07
	4-OH	340.85	131.79	413.15	544.94	531.03	13.91	544.94

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.2.4d : Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) des dérivés de HCA (CA, FA, SA, *p*-CA) dans l'eau

HCA	HAT	SPLET			SET-PT			
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE	
<i>p</i> -CA	355.65	148.43	408.32	556.75	514.58	42.17	556.75	
FA	348.68	141.40	408.37	549.78	515.51	34.26	549.78	
SA	332.63	142.29	391.44	533.73	498.04	35.69	533.73	
CA	3-OH	348.48	158.09	391.49	549.58	504.10	45.48	549.58
	4-OH	332.62	132.79	400.93	533.72	504.10	29.62	533.72

Étant donné que la capacité antioxydante du CA est liée à la présence des deux groupements OH dans les positions *mé*ta (3-OH) et *para* (4-OH), donc il est nécessaire de comparer entre la BDE_{min} , $(\text{PA} + \text{ETE})_{\text{min}}$ et $(\text{IP} + \text{PDE})_{\text{min}}$ pour les deux sites 3-OH et 4-OH. Les valeurs correspondantes données dans les tableaux **III.2.4a-d**, montrent que le **besoin énergétique minimal** pour l'abstraction-H du groupement *para* (4-OH) est inférieur à celui du groupement *mé*ta (3-OH) dans tous les milieux, sachant que la même tendance a été trouvée par Chen et al. [39] pour l'acide caféique CA.

Le tableau **III.2.4a** montre que les valeurs de BDE (HAT) sont significativement plus faibles que les valeurs de PA (première étape de SPLET) et IP (première étape de SET-PT), indiquant que HAT est le mécanisme préféré **thermodynamiquement** en phase gazeuse. Le tableau **III.2.4a** montre également que les valeurs de BDE des HCA étudiées diminuent dans l'ordre suivant :



Et par conséquent la capacité de piégeage des radicaux des dérivés de HCA étudiés diminue en phase gazeuse, comme suit :



Les tableaux **III.2.4b-d** montrent que les valeurs de PA sont inférieures aux valeurs de BDE et IP dans les trois solvants, ce qui indique que SPLET est le chemin de réaction le plus favorisé dans l'éthanoate de pentyle ($\epsilon = 4,73$), l'éthanol ($\epsilon = 24,85$) et l'eau ($\epsilon = 78,35$). Aussi, les valeurs de PA diminuent remarquablement avec l'augmentation de la polarité du solvant, ce qui indique que le processus de déprotonation est plus favorisé dans les solvants polaires

[6, 7, 39, 40]. D'autre part, en se basant sur les valeurs de $(PA+ETE)_{\min}$ calculées ([tableaux III.2.4b-d](#)), les HCA étudiés peuvent être classés dans l'ordre décroissant suivant:

CA < FA < SA < *p*-CA (dans l'éthanoate de pentyle).

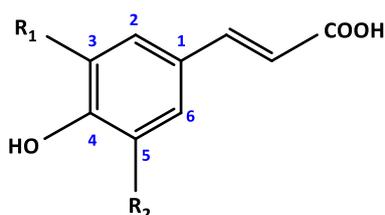
CA < SA < FA < *p*-CA (dans l'éthanol) (comme obtenu expérimentalement [11, 12]).

CA \approx SA < FA < *p*-CA (dans l'eau).

Les résultats obtenus montrent que l'activité de piégeage radicalaire (RSA) des dérivés des HCA étudiés est influencée par la polarité du solvant et l'ordre suivant : CA < FA < SA < *p*-CA est obtenu dans les milieux non polaires (phase gazeuse, éthanoate de pentyle) tandis que le classement suivant CA \approx SA < FA < *p*-CA est obtenu dans l'eau. Le classement obtenu dans l'éthanol CA < SA < FA < *p*-CA est en **parfait accord** avec les mesures expérimentales effectuées séparément par Kikuzaki et al. [11] et Georgiev et al. [12] (voir [tableau III.2.1](#)).

3.4. Conception *in Silico* des dérivés HCA plus puissants que les HCA conventionnels

Plusieurs travaux théoriques consacrés à l'étude des effets de substituants sur l'activité antioxydante des composés phénoliques [26,41] révèlent que, les groupements donneurs d'électrons en position *ortho* du groupement OH-phénolique augmentent l'activité antioxydante; tandis que les groupements électro-attracteurs sur la même position conduisent à une diminution de cette activité. Ces effets peuvent être théoriquement justifiés par le calcul du « **besoin énergétique minimal** », à savoir $(BDE)_{\min}$ pour le mécanisme HAT, $(PA + ETE)_{\min}$ pour le mécanisme SPLET et $(IP + PDE)_{\min}$ pour le mécanisme SET-PT. À cette fin, nous avons conçu trois nouveaux dérivés HCA en remplaçant le groupement 3-OH dans la molécule CA (ayant la meilleure activité de piégeage radicalaire des HCA testés) par un groupement électroattracteur R1 = COH (HCA5), et des groupements électrons donneurs, R1 = NH2 (HCA6) et R1 = R2 = NH2 (HCA7) (voir [Schéma III.2.4](#)).



Dérivés HCA conçus :

HCA5 R₁= CHO, R₂= H

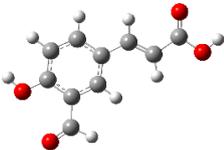
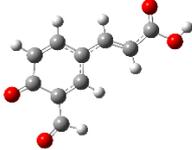
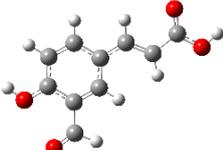
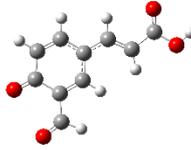
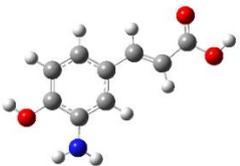
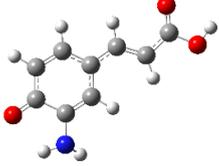
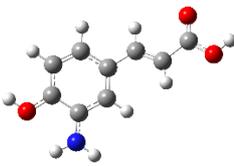
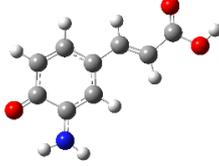
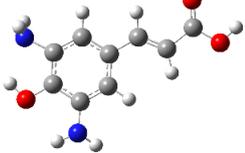
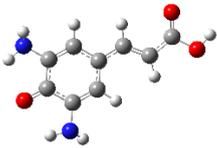
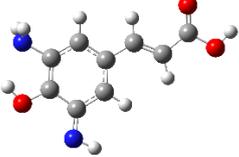
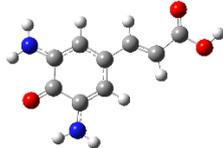
HCA6 R₁=NH₂, R₂= H

HCA7 R₁= NH₂, R₂=NH₂

Schéma III.2.4: Structures chimiques des acides hydroxy-cinnamiques conçus

Les géométries optimisées des HCA conçus (HCA5-7), en phase gazeuse sont données dans le [tableau III.2.5](#).

Tableau III.2.5 : Structures géométriques optimisées des dérivés HCA conçus (HCA5-7) en phase gazeuse.

HCA	Neutre	Anion	Cation radical	Radical
HCA5				
HCA6				
HCA7		<p>HCA7-OH</p> <hr/>  <hr/> <p>HCA7-NH</p> <hr/> 		<p>HCA7-OH</p> <hr/>  <hr/> <p>HCA7-NH</p> <hr/> 

L'activité antioxydante du HCA7 peut être associée à l'abstraction de l'atome H de la liaison OH ou NH, pour cette raison, il est nécessaire de comparer BDE_{\min} , $(PA + ETE)_{\min}$ et $(IP + PDE)_{\min}$ pour les deux liaisons OH et NH. Les descripteurs thermochimiques calculés pour les dérivés conçus HCA5, HCA6, HCA7-OH, HCA7-NH, en phase gazeuse, éthanoate de pentyle, éthanol et l'eau, sont résumés dans les [tableaux III.2.6a-d](#) respectivement :

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.2.6a. Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol^{-1}) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) en phase gazeuse

HCA conçus	HAT		SPLET		SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
HCA5	367.55	1344.02	339.42	1683.45	813.87	869.57	1683.45
HCA6	314.32	1373.73	256.48	1630.21	723.89	906.33	1630.21
HCA7 O-H	287.99	1375.75	228.14	1603.89	711.84	892.05	1603.89
N-H	391.11	1518.55	188.46	1707.00	711.84	995.16	1707.00

Tableau III.2.6b. Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol^{-1}) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'éthanoate de pentyle

HCA conçus	HAT		SPLET		SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
HCA5	366.83	227.51	395.41	622.92	596.72	6.26	622.92
HCA6	315.83	247.57	324.35	571.92	508.57	15.14	571.92
HCA7 O-H	289.84	249.27	296.66	545.92	504.91	9.80	545.92
N-H	389.59	367.48	278.20	645.67	504.91	33.64	645.67

Tableau III.2.6c. Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol^{-1}) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'éthanol.

HCA conçus	HAT		SPLET		SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
HCA5	374.40	126.15	452.35	578.50	564.30	14.20	578.50
HCA6	322.01	147.07	379.04	526.10	476.89	49.21	526.10
HCA7 O-H	294.51	145.13	353.48	498.61	476.23	22.38	498.61
N-H	388.13	262.59	329.64	592.23	476.23	116.00	592.23

Tableau III.2.6d. Les valeurs de BDE, PA, ETE, IP et PDE (en kJ.mol^{-1}) des dérivés conçus (HCA5, HCA6, HCA7) dans l'eau

HCA conçus	HAT		SPLET		SET-PT		
	BDE	PA	ETE	PA+ETE	IP	PDE	IP+PDE
HCA5	364.77	125.45	440.42	565.87	537.26	28.60	565.87
HCA6	312.57	147.17	366.49	513.66	447.22	66.44	513.66
HCA7 O-H	286.12	144.53	342.69	487.22	449.22	38.00	487.22
N-H	374.80	261.61	314.29	575.90	449.22	126.67	575.90

Le tableau [III.2.6a](#) montre que les valeurs de BDE sont considérablement inférieures aux valeurs de PA et IP pour les HCA5-7 conçus, indiquant que la HAT est le mécanisme le plus préféré thermodynamiquement en phase gazeuse. Pour HCA7, la BDE-OH est sensiblement inférieure à BDE-NH, ce qui signifie que la liaison O-H est clairement plus réactive que la liaison N-H. Le tableau [III.2.6a](#) indique également que les valeurs de BDE des HCA conçus diminuent dans l'ordre suivant: **BDE (HCA5) > BDE (HCA6) > BDE (HCA7)** et par conséquent le classement décroissant de l'activité antioxydante est: **HCA7 > HCA6 > HCA5**.

Les tableaux [III.2.6b-c](#) montrent que les valeurs de PA dans l'éthanoate de pentyle, l'éthanol et l'eau sont inférieures aux valeurs de BDE et IP pour tous les HCA conçus; indiquant que SPLET est, thermodynamiquement, le mécanisme le plus favorisé en solution. Il est important de noter que les valeurs de PA dans l'éthanol et dans l'eau sont remarquablement inférieures aux valeurs de PA dans l'éthanoate de pentyle, indiquant que le processus de déprotonation est plus favorisé dans les solvants polaires. Pour le dérivé HCA7, le $(PA + ETE)_{min}$ correspond à la liaison O-H qui devrait être nettement plus réactive que la liaison N-H. Sur la base du descripteur $(PA + ETE)_{min}$ donné dans les tableaux [III.2.6b-d](#), la capacité de piégeage radicalaire (RSA) des composés conçus HCA5-7 diminue comme suit : **HCA7 > HCA6 > HCA5** dans l'éthanoate de pentyle, éthanol et eau.

Ces résultats confirment que la substitution de la position ortho 3-OH de CA par un groupement électro-attracteur ($R_1 = CHO$ dans HCA5) conduit à une diminution de l'activité antioxydante tandis que la substitution par des groupements donneurs d'électrons ($R_1 = NH_2$ pour HCA6 et $R_1 = R_2 = NH_2$ pour HCA7) conduit à une augmentation de cette activité.

3.5. Stabilité des radicaux phénoxy HCAO[•]

La densité de spin fournit une représentation fiable de la réactivité des radicaux libres [\[42\]](#) et la stabilité du radical phénoxy HCAO[•] 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 phénoxy. En revanche, si la densité de spin est délocalisée sur l'ensemble de la molécule, le radical phénoxy devient plus stable et moins réactif [\[43\]](#).

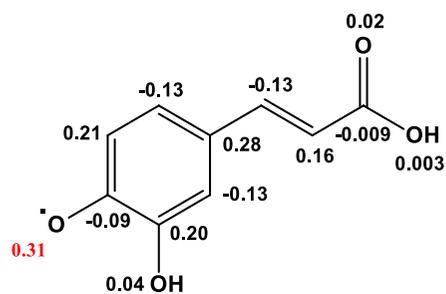
Comme il est montré dans la [figure III.2.1](#), la densité de spin de l'atome O de tous les composés étudiés, en phase gazeuse, est comprise entre **0,27** et **0,34**, montrant une stabilité remarquable des radicaux HCAO[•] par rapport aux radicaux libres ([Tableau III.2.7](#)).

Tableau III.2.7. Valeurs des densités de spin sur l'atome O de quelques espèces oxygénées réactives ROS

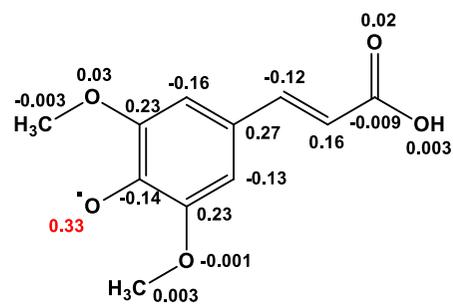
ROS	HO [•]	HOO [•]	CH ₃ OO [•]	ON [•]
Densité de spin sur l'atome O	1.02	0.76	0.95	0.72

Le [tableau III.2.7](#) montre le caractère radicalaire de quelques radicaux libres (HO[•], HOO[•], CH₃OO[•], ON[•]). Les valeurs des densités de spin sur l'atome est très élevée pour ces ROS justifiant leur grande instabilité électronique et leur réactivité radicalaire très prononcée.

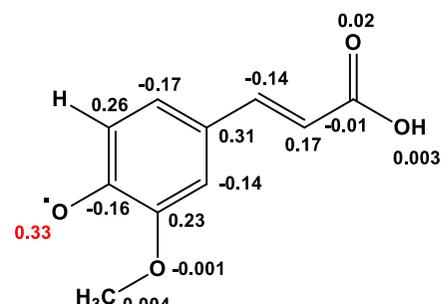
Les dérivés HCA naturels



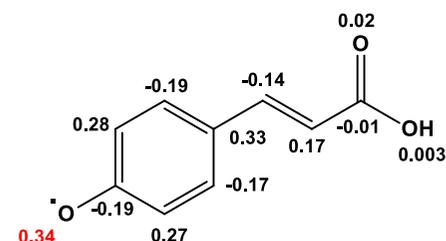
CA



SA

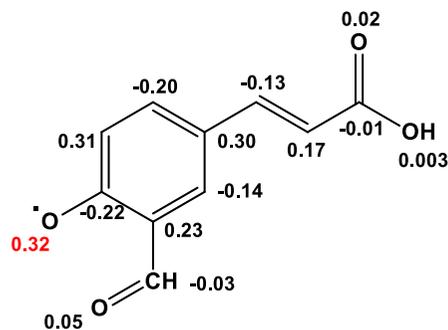


FA

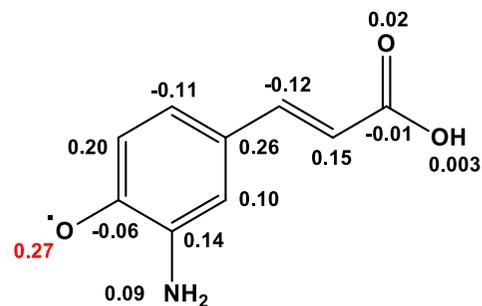


p-CA

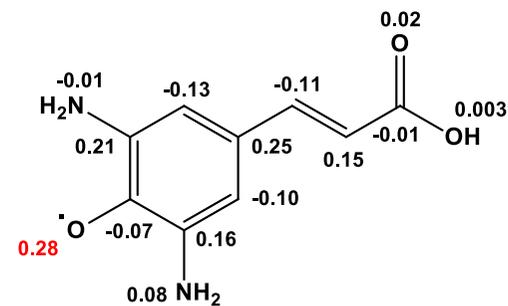
Les dérivés HCA conçus



HCA5



HCA6



HCA7

Figure III.2.7. Distributions de densité de spin des dérivés HCA testés et conçus en phase gazeuse

3. Conclusion

Dans ce travail, des calculs DFT au niveau M05-2X/6-31+G(d,p)/SMD ont été effectués afin d'étudier les propriétés de piégeage des radicaux de quatre acides hydroxy-cinnamiques testés expérimentalement (acide caféique CA, acide sinapique SA, acide férulique FA, acide para-coumarique *p*-CA) et trois dérivés conçus non-testés expérimentalement (HCA5, HCA6, HCA7) en phase gazeuse et dans divers solvants de polarités différentes (éthanoate de pentyle, éthanol, eau). Trois mécanismes (HAT, SPLET et SET-PT) ont été investis par le calcul des descripteurs thermodynamiques correspondants (BDE pour HAT, PA & ETE pour SPLET et IP & PDE pour SET-PT). Les résultats obtenus montrent que le HAT est thermodynamiquement, le mécanisme le plus préféré en phase gazeuse tandis que SPLET est le plus favorisé en solution pour tous les HCA étudiés.

Sur la base du descripteur $(BDE)_{\min}$ du mécanisme HAT favorisé en phase gazeuse et du descripteur $(PA + ETE)_{\min}$ du mécanisme SPLET favorisé dans l'éthanoate de pentyle, l'éthanol et l'eau, les sept dérivés HCA étudiés (4 synthétisés + 3 conçus) peuvent être classés dans l'ordre décroissant suivant:

HCA7 < HCA6 < CA < FA < SA < *p*-CA < HCA5 (en phase gazeuse)

HCA7 < HCA6 < CA < FA < SA < *p*-CA < HCA5 (dans l'éthanoate de pentyle)

HCA7 < HCA6 < CA < SA < FA < *p*-CA < HCA5 (dans l'éthanol)

HCA7 < HCA6 < CA \approx SA < FA < *p*-CA < HCA5 (dans l'eau)

Enfin, les principales conclusions qui peuvent être tirées de la présente étude sont:

- Le CA est prédit comme le piègeur des radicaux le plus puissant par rapport aux autres dérivés courants (*p*-CA, FA, SA)
- Le HCA7 conçu (R1 = R2 = NH₂) devrait être un puissant dérivé HCA dans tous les milieux et il peut être étudié dans les test *in vitro*.

Références bibliographiques :

- [1] Razzaghi-Asl, N.; Garrido, J.; Khazraei, H.; Borges, F.; Firuzi, O. Antioxidant Properties of Hydroxycinnamic Acids: A Review of Structure- Activity Relationships. *CMC*, **2013**, *20* (36), 4436–4450. <https://doi.org/10.2174/09298673113209990141>.
- [2] Papetti, A.; Daglia, M.; Aceti, C.; Sordelli, B.; Spini, V.; Carazzone, C.; Gazzani, G. Hydroxycinnamic Acid Derivatives Occurring in Cichorium Endivia Vegetables. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2008**, *48* (2), 472–476. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.04.014>.
- [3] Taofiq, O.; González-Paramás, A.; Barreiro, M.; Ferreira, I. Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review. *Molecules*, **2017**, *22* (2), 281. <https://doi.org/10.3390/molecules22020281>.
- [4] Firuzi, O.; Giansanti, L.; Vento, R.; Seibert, C.; Petrucci, R.; Marrosu, G.; Agostino, R.; Saso, L. Hypochlorite Scavenging Activity of Hydroxycinnamic Acids Evaluated by a Rapid Microplate Method Based on the Measurement of Chloramines. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2003**, *55* (7), 1021–1027. <https://doi.org/10.1211/0022357021314>.
- [5] Kim, D.-O.; Lee, C. Y. Comprehensive Study on Vitamin C Equivalent Antioxidant Capacity (VCEAC) of Various Polyphenolics in Scavenging a Free Radical and Its Structural Relationship. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **2004**, *44* (4), 253–273. <https://doi.org/10.1080/10408690490464960>.
- [6] Alicja Urbaniak; Marcin Molski; Małgorzata Szeląg. Quantum-Chemical Calculations of the Antioxidant Properties of Trans-p-Coumaric Acid and Trans-Sinapinic Acid. <https://doi.org/10.12921/CMST.2012.18.02.117-128>.
- [7] Urbaniak, A.; Szeląg, M.; Molski, M. Theoretical Investigation of Stereochemistry and Solvent Influence on Antioxidant Activity of Ferulic Acid. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2013**, *1012*, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2013.02.018>.
- [8] Giacomelli, C.; Miranda, F. da S.; Gonçalves, N. S.; Spinelli, A. Antioxidant Activity of Phenolic and Related Compounds: A Density Functional Theory Study on the O–H Bond Dissociation Enthalpy. *Redox Report*, **2004**, *9* (5), 263–269. <https://doi.org/10.1179/135100004225006038>.
- [9] Mohajeri, A.; Asemani, S. S. Theoretical Investigation on Antioxidant Activity of Vitamins and Phenolic Acids for Designing a Novel Antioxidant. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, *930* (1–3), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.04.031>.
- [10] Szeląg, M.; Urbaniak, A.; Bluysen, H. A. R. A Theoretical Antioxidant Pharmacophore for Natural Hydroxycinnamic Acids. *Open Chemistry*, **2015**, *13* (1). <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0001>.
- [11] Kikuzaki, H.; Hisamoto, M.; Hirose, K.; Akiyama, K.; Taniguchi, H. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Related Compounds. *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50* (7), 2161–2168. <https://doi.org/10.1021/jf011348w>.
- [12] Georgiev, L.; Chochkova, M.; Totseva, I.; Seizova, K.; Marinova, E.; Ivanova, G.; Ninova, M.; Najdenski, H.; Milkova, T. Anti-Tyrosinase, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Hydroxycinnamoylamides. *Med Chem Res*, **2013**, *22* (9), 4173–4182. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0419-x>.

- [13] Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2* (2), 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>.
- [14] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. Gaussian 09, Revision A.02.
- [15] Li, Y.; Toscano, M.; Mazzone, G.; Russo, N. Antioxidant Properties and Free Radical Scavenging Mechanisms of Cyclocurcumin. *New J. Chem.*, **2018**, *42* (15), 12698–12705. <https://doi.org/10.1039/C8NJ01819G>.
- [16] Goldfeld, D. A.; Bochevarov, A. D.; Friesner, R. A. Localized Orbital Corrections Applied to Thermochemical Errors in Density Functional Theory: The Role of Basis Set and Application to Molecular Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, **2008**, *129* (21), 214105. <https://doi.org/10.1063/1.3008062>.
- [17] Đorović, J.; Marković, J. M. D.; Stepanić, V.; Begović, N.; Amić, D.; Marković, Z. Influence of Different Free Radicals on Scavenging Potency of Gallic Acid. *J Mol Model*, **2014**, *20* (7), 2345. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2345-y>.
- [18] Black, G.; Simmie, J. M. Barrier Heights for H-Atom Abstraction by HO₂ from *n*-Butanol-A Simple yet Exacting Test for Model Chemistries? *J. Comput. Chem.*, **2009**, 1236-1248. <https://doi.org/10.1002/jcc.21410>.
- [19] Galano, A.; Macías-Ruvalcaba, N. A.; Medina Campos, O. N.; Pedraza-Chaverri, J. Mechanism of the OH Radical Scavenging Activity of Nordihydroguaiaretic Acid: A Combined Theoretical and Experimental Study. *J. Phys. Chem. B*, **2010**, *114* (19), 6625–6635. <https://doi.org/10.1021/jp912001c>.
- [20] Alberto, M. E.; Russo, N.; Grand, A.; Galano, A. A Physicochemical Examination of the Free Radical Scavenging Activity of Trolox: Mechanism, Kinetics and Influence of the Environment. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15* (13), 4642. <https://doi.org/10.1039/c3cp43319f>.
- [21] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [22] El-Hadj Saïd, A.; Mekelleche, S. M.; Ardjani, T.-E. A. Theoretical Insight into the Substituent Effects on the Antioxidant Properties of 8-Hydroxyquinoline Derivatives in Gas Phase and in Polar Solvents. *Can. J. Chem.*, **2018**, *96* (5), 453–458. <https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0457>.

- [23] Litwinienko, G.; Ingold, K. U. Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstractions. 1. The Reactions of Phenols with 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (Dpph[•]) in Alcohols. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (9), 3433–3438. <https://doi.org/10.1021/jo026917t>.
- [24] Litwinienko, G.; Ingold, K. U. Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstraction. 2. Resolution of the Curcumin Antioxidant Controversy. The Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69 (18), 5888–5896. <https://doi.org/10.1021/jo049254j>.
- [25] Lee, C. Y.; Sharma, A.; Semeyna, J.; Anamoah, C.; Chapman, K. N.; Barone, V. Computational Study of Ortho-Substituent Effects on Antioxidant Activities of Phenolic Dendritic Antioxidants. *Antioxidants*, **2020**, 9 (3), 189. <https://doi.org/10.3390/antiox9030189>.
- [26] Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123 (6), 1173–1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>.
- [27] Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *J. Comput. Chem.*, **2013**, 34 (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- [28] Amić, A.; Marković, Z.; Dimitrić Marković, J. M.; Stepanić, V.; Lučić, B.; Amić, D. Towards an Improved Prediction of the Free Radical Scavenging Potency of Flavonoids: The Significance of Double PCET Mechanisms. *Food Chemistry*, **2014**, 152, 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.025>.
- [29] Deepha, V.; Praveena, R.; Sadasivam, K. DFT Studies on Antioxidant Mechanisms, Electronic Properties, Spectroscopic (FT-IR and UV) and NBO Analysis of C-Glycosyl Flavone, an Isoorientin. *Journal of Molecular Structure*, **2015**, 1082, 131–142. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.10.078>.
- [30] Jeremić, S.; Radenković, S.; Filipović, M.; Antić, M.; Amić, A.; Marković, Z. Importance of Hydrogen Bonding and Aromaticity Indices in QSAR Modeling of the Antioxidative Capacity of Selected (Poly)Phenolic Antioxidants. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, **2017**, 72, 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.01.011>.
- [31] Amić, D.; Stepanić, V.; Lučić, B.; Marković, Z.; Dimitrić Marković, J. M. PM6 Study of Free Radical Scavenging Mechanisms of Flavonoids: Why Does O–H Bond Dissociation Enthalpy Effectively Represent Free Radical Scavenging Activity? *J Mol Model*, **2013**, 19 (6), 2593–2603. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1800-5>.
- [32] Marković, Z.; Milenković, D.; Đorović, J.; Dimitrić Marković, J. M.; Stepanić, V.; Lučić, B.; Amić, D. Free Radical Scavenging Activity of Morin 2'-O- Phenoxide Anion. *Food Chemistry*, **2012**, 135 (3), 2070–2077. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.05.119>.
- [33] Boulebd, H. Comparative Study of the Radical Scavenging Behavior of Ascorbic Acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and Theoretical Study. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1201, 127210. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127210>.
- [34] Klein, E.; Rimar, J. DFT/B3LYP Study of the O–H Bond Dissociation Enthalpies and Proton Affinities of Para- and Meta-Substituted Phenols in Water and Benzene. *Acta Chimica Slovaca*, **2009**, 24.

- [35] Bartmess, J. E. Thermodynamics of the Electron and the Proton. *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98* (25), 6420–6424. <https://doi.org/10.1021/j100076a029>.
- [36] Marković, Z.; Tošović, J.; Milenković, D.; Marković, S. Revisiting the Solvation Enthalpies and Free Energies of the Proton and Electron in Various Solvents. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2016**, *1077*, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.09.007>.
- [37] Rimarčič, J.; Lukeš, V.; Klein, E.; Ilčin, M. Study of the Solvent Effect on the Enthalpies of Homolytic and Heterolytic N–H Bond Cleavage in p-Phenylenediamine and Tetracyano-p-Phenylenediamine. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **2010**, *952* (1–3), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>.
- [38] Marković, Z.; Milenkovic, D.; Đorović, J.; Jeremic, S. Solvation enthalpies of the proton and electron in polar and non-polar solvents. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics*, **2013**, *7* (2), 1-9
- [39] Chen, Y.; Xiao, H.; Zheng, J.; Liang, G. Structure-Thermodynamics-Antioxidant Activity Relationships of Selected Natural Phenolic Acids and Derivatives: An Experimental and Theoretical Evaluation. *PLoS ONE*, **2015**, *10* (3), 1-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121276>.
- [40] Markovic, Z. Study of the Mechanisms of Antioxidative Action of Different Antioxidants. *J Serb Soc Comp Mech*, **2016**, *10* (1), 135–150. <https://doi.org/10.5937/jsscm1601135M>.
- [41] Najafi, M.; Zahedi, M.; Klein, E. DFT/B3LYP Study of the Solvent Effect on the Reaction Enthalpies of Homolytic and Heterolytic OH Bond Cleavage in Mono-Substituted Chromans. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2011**, *978* (1–3), 16–28. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2011.09.014>.
- [42] Leopoldini, M.; Marino, T.; Russo, N.; Toscano, M. Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108* (22), 4916–4922. <https://doi.org/10.1021/jp037247d>.
- [43] Trouillas, P.; Marsal, P.; Siri, D.; Lazzaroni, R.; Duroux, J.-L. A DFT Study of the Reactivity of OH Groups in Quercetin and Taxifolin Antioxidants: The Specificity of the 3-OH Site. *Food Chemistry*, **2006**, *97* (4), 679–688. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.042>.

APPLICATION 3

Etude computationnelle des réactions entre les dérivés de la déhydrozingérone et le radical hydroperoxyde HOO^\bullet en milieux aqueux et lipidique

Résumé :

La déhydrozingérone (demi-analogue de la curcumine) est un produit naturel qui est isolé des rhizomes du gingembre. Ce composé possède plusieurs activités biologiques (y compris l'activité antioxydante) et il peut piéger les radicaux libres oxygénés comme les radical hydroxyle, le radical peroxyde et l'anion superoxyde. Dans ce chapitre, nous avons effectué une étude thermodynamique et cinétique de l'activité antiradicalaire de la déhydrozingérone naturelle DHZO ($R=H$) et quelques dérivés conçus DHZ1 ($R=CHO$), DHZ2 ($R=OMe$) et DHZ3 ($R=NMe_2$) vis-à-vis le radical hydroperoxyde (HOO^\bullet). Les calculs ont été effectués au niveau DFT/M06-2X/6-311+G(d,p) en phase gazeuse, dans un milieu non polaire (éthanoate de pentyle) et dans un milieu polaire (eau) en utilisant le modèle de solvation implicite SMD. Quatre mécanismes potentiels ont été considérés, à savoir, le mécanisme HAT (transfert de l'atome d'hydrogène), le mécanisme SET-PT (transfert d'un électron suivi du transfert d'un proton), le mécanisme SPLET (Perte du proton suivie du transfert d'électron) et le mécanisme RAF (formation d'adduits radicalaires). Les résultats obtenus montrent que les mécanismes SET-PT et RAF sont des processus endergoniques et par conséquent thermodynamiquement défavorisés; tandis que le processus exergonique HAT est prédit comme le mécanisme le plus favorisé thermodynamiquement en milieux polaires et non polaires. Le mécanisme SPLET a été exclu car les proportions des espèces anioniques sont négligeables au pH physiologique 7,4. Les résultats des calculs cinétiques montrent que le composé conçu DHZ3 ($R=NMe_2$) réagit avec HOO^\bullet 1860, 1250 et 215 fois plus rapidement que le DHZO en phase gazeuse, dans l'éthanoate de pentyle et dans l'eau, respectivement. A la base des calculs thermodynamiques et cinétiques, le composé conçu DHZ3 est prédit comme un bon candidat pour le piégeage du radical hydroperoxyde HOO^\bullet dans les milieux polaires (eau) et non polaires (lipides). L'évaluation drug-likeness des composés étudiés montre que les paramètres pharmacocinétiques vérifient toutes les règles de Lipinski et de Veber.

1. Introduction

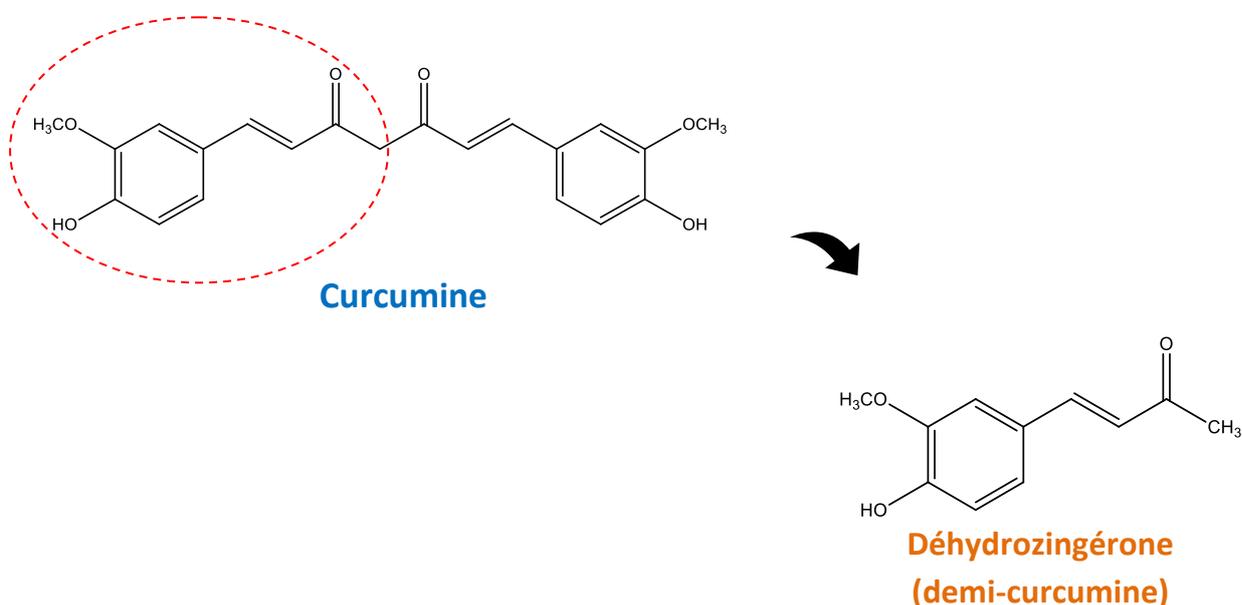
La déhydrozingérone (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-buten-2-one) est un composé phénolique naturel et un intermédiaire biosynthétique de la curcumine. Il se trouve comme un composant mineur dans les rhizomes du gingembre après la récolte de la

plante *Zingiber officinale* Roscoe [1]([Figure III.3.1](#)). Cette plante tropicale appartient à la famille des Zingibéracées et elle est originaire de l'Inde.



Figure III.3.1 : La plante de *Zingiber officinale* ainsi que le rhizome

Structurellement, la déhydrozingérone appartient à la classe des vanillyl cétones et elle peut être considéré comme un analogue simplifié (un demi-analogue) de la curcumine (diferuloyl méthane), qui est un pigment jaune antioxydant obtenu à partir des rhizomes du curcuma (*Curcuma longa*) [2, 3]. La déhydrozingérone présente plusieurs propriétés biologiques bénéfiques tels que les propriétés antibactériennes, antimutagènes, antitumorales, antifongiques et antiradicalaires [3, 4].



2. Bibliographie sur l'activité antioxydante de la déhydrozingérone

Au cours de ces dernières années, la littérature sur l'activité antioxydante de la déhydrozingérone a considérablement évolué ; néanmoins, la majorité des études sont expérimentales [2, 3, 5–17] et peu d'études théoriques sont trouvées [18–20].

Par exemple, Sun et al. [18] ont réalisé une étude DFT sur l'activité antioxydante de la curcumine et de ses analogues tels que la déhydrozingérone en utilisant la méthode B3LYP et les résultats obtenus montrent que le processus antioxydant de la curcumine est une abstraction de l'atome H du groupement phénolique et non pas du groupement CH₂ central. De plus, la curcumine, la méthylcurcumine et la déhydrozingérone présentaient des valeurs de BDE similaires, montrant que les deux groupements phénoliques de la curcumine étaient indépendants les uns des autres.

Slavova-Kazakova et al. [19] ont étudié expérimentalement et théoriquement l'activité antioxydante de la curcumine et de ses analogues monomères et dimères tels que la déhydrozingérone en utilisant plusieurs approches, y compris les calculs DFT. Les résultats théoriques obtenus par ces auteurs sont en accord raisonnable avec les résultats expérimentaux, révélant que les monomères et les dimères, avec la chaînes latérales α,β -insaturées, possèdent une activité antioxydante significativement plus importante.

Kancheva et al. [20] ont étudié expérimentalement et théoriquement l'activité antioxydante des biphényles hydroxylés de la zingérone, de la déhydrozingérone et de l'acide férulique. Les résultats obtenus théoriquement sont en bon accord avec les résultats expérimentaux, montrant que les dimères présentent une activité antioxydante plus élevée que les monomères.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude théorique des effets des substituants sur l'activité antioxydante des dérivés de la déhydrozingérone n'a été reportée dans la littérature. Notre objectif dans le présent chapitre est de réaliser une étude computationnelle afin d'analyser l'influence de l'*ortho*-substitution sur les aspects thermodynamiques et cinétiques de l'activité antioxydante des dérivés de la déhydrozingérone [21]. A cet effet, la position *ortho* de la déhydrozingérone naturelle DHZO

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

(R=H est remplacée par un groupement électroattracteur R=CHO (DHZ1) et par des groupements électrodonneurs R=OMe (DHZ2) et R=NMe₂ (DHZ3) (voir schéma III.3.1).

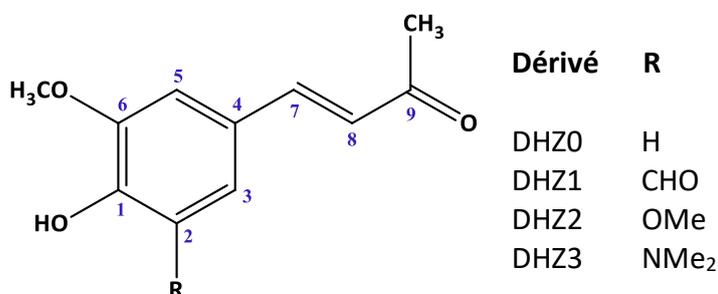


Schéma III.3.1. Structures moléculaires des dérivés du DHZ étudiés

Les réactions entre les dérivés de la déhydrozingérone et le radical hydroperoxyde (HOO^{*}) ont été étudiées thermodynamiquement en calculant les énergies libres de réaction (ΔG_r) en phase gazeuse ($\epsilon=1$), dans l'éthanoate de pentyle ($\epsilon=4,73$) pour modéliser le milieu lipidique et dans l'eau ($\epsilon = 78,35$) pour simuler le sérum sanguin [22, 23].

Les mécanismes antioxydants étudiés sont [24–29] :

- HAT (transfert de l'atome d'hydrogène).
- SPLET (Perte d'un proton suivie du transfert d'un électron).
- SET-PT (transfert d'un électron suivi par le transfert d'un proton).
- RAF (formation d'adduits radicalaires).

On note que les valeurs négatives de ΔG_r correspondent à des processus spontanés exergoniques alors que les valeurs positives de ΔG_r correspondent à des processus endergoniques défavorisés.

L'étude cinétique est basée sur le calcul des constantes de vitesse des réactions entre les dérivés de DHZ (DHZ1, DHZ2 et DHZ3) et le radical HOO^{*} et la comparaison avec la réaction référence (DHZ0 + HOO^{*}).

3. Méthodologie de calcul

- L'optimisation des géométries des espèces neutres, radicalaires, des anions et des cations radicalaires a été effectuée à l'aide du programme Gaussian 09 [30] au niveau de calcul M06-2X/6-311+G(d,p). La performance et la fiabilité de cette fonctionnelle méta-hybride pour les réactions impliquant des radicaux libres ont été prouvées avec succès par de nombreux auteurs indépendants et elle est recommandée par leurs développeurs pour la thermochimie, la cinétique et les interactions non covalentes [31, 32].

- La géométrie optimisée de DHZO a été obtenue en utilisant la structure cristalline (RX) comme géométrie initiale. Une bonne superposition (RMS = 0,199 Å) a été obtenue entre la structure des rayons X et la structure optimisée de DHZO (voir schéma III.3.2). Cela indique que le niveau choisi est adéquat pour l'optimisation des géométries des dérivés de DHZ.

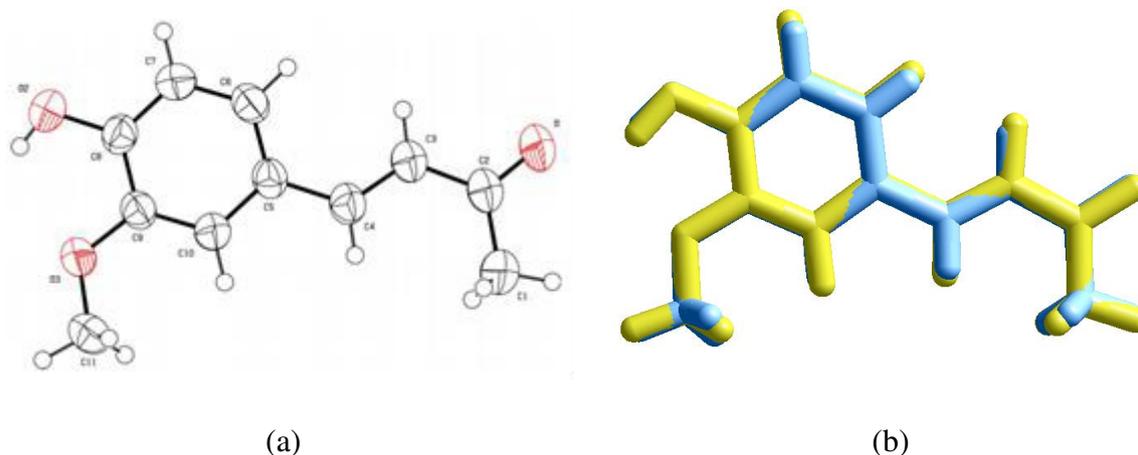


Schéma III.3.2. (a) Structure DHZO aux rayons X ; (b) Superposition atome par atome des structures expérimentale et optimisée de DHZO (phase gazeuse), (RMS = 0,199 Å).

- Les effets de solvants ont été modélisés à l'aide du modèle de solvation SMD de Truhlar [33]. Le modèle SMD est considéré comme le modèle de solvation universel en raison de son applicabilité à tout soluté chargé ou non chargé et dans tous les solvants. De plus, SMD est le choix recommandé dans le manuel du programme *Gaussian 09*.

SMD

Do an IEFPCM calculation with radii and non-electrostatic terms for Truhlar and coworkers' SMD solvation model [Marenich09]. **This is the recommended choice for computing ΔG of solvation**, which accomplished by performing gas phase and **SCRF=SMD** calculations for the system of interest and taking the difference the resulting energies.

- Pour le calcul des énergies libres dans les solvants, l'état standard en phase gazeuse (1 atm) est converti en solution (1 mole. L⁻¹), en utilisant la formule suivante :

$$G^{\circ}_{\text{gas}} (1 \text{ mole. L}^{-1}) = G^{\circ}_{\text{gas}} (1 \text{ atm}) + RT \ln (V_m). \quad (1)$$

A T= 298,15 K, V_m= 24.44 L, R= 1,987207 cal.mol⁻¹.K⁻¹, and RTln (V_m)= 1,8929329 kcal.mol⁻¹.

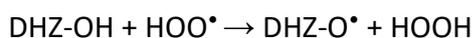
- Pour les calculs cinétiques, nous avons choisi le radical hydroperoxyde, HOO•, en raison de sa simplicité. De plus, il a une réactivité modérée et une durée de demi-vie qui n'est pas courte [34] en comparant avec le radical hydroxyle HO• qui est réactif.

- Les points stationnaires ont été caractérisés par le calcul des fréquences de vibration au même niveau de théorie. Les vrais minima locaux des structures optimisées ont été identifiés par l'absence des fréquences imaginaires. Les fréquences vibrationnelles calculées pour les états de transition ont été caractérisées par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne.

- Quatre mécanismes antioxydants ont été considérés :

i) Transfert de l'atome d'hydrogène (HAT)

Le processus HAT est caractérisé par une seule étape où la dissociation homolytique de la liaison OH de la molécule mère DHZ-OH génère le radical phénoxy DHZ-O•.

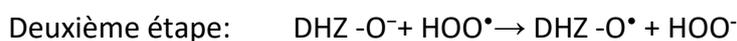


L'énergie libre de réaction pour ce mécanisme est calculée par l'équation suivante :

$$\Delta G_{\text{r (HAT)}} = [G(\text{DHZ-O}^{\bullet}) + G(\text{HOOH})] - [G(\text{DHZ-OH}) + G(\text{HOO}^{\bullet})] \quad (2)$$

ii) Perte du proton suivie du transfert d'électron (SPLET) :

Le processus SPLET est décrit par deux étapes : La déprotonation de la molécule mère DHZ-OH suivie du transfert d'électron de l'anion DHZ-O⁻ vers le radical HOO• pour former le radical phénoxy DHZ-O• et l'anion HOO⁻.



Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Les valeurs de pK_a de DHZ0, DHZ1, DHZ2 et DHZ3 estimées à l'aide des prédicteurs ChemAxon et Marvin sketch [35] sont 9,51, 8,49, 8,95 et 10,31 unités, respectivement.

Les proportions des formes neutres (AH) et anioniques (A^-) ont été calculées à l'aide de la formule suivante :

$$pH = pK_a + \log \left[\frac{A^-}{AH} \right] \quad (3)$$

Au pH physiologique $pH = 7.4$, les proportions estimées pour les dérivés de la DHZ sont récapitulées dans le [Tableau III.3.1](#).

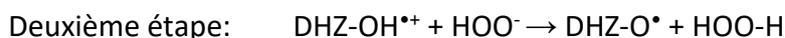
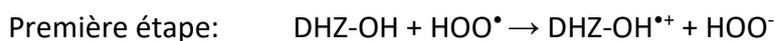
Tableau III.3.1: Les proportions des formes neutre et anionique des dérivés de DHZ0 à pH physiologique

Forme	DHZ0	DH1	DHZ2	DHZ3
[AH] %	99,22	92,48	97,26	99,88
[A^-] %	0,78	7,52	2,74	0,12

Les résultats donnés dans le tableau 1 indiquent que les proportions des formes anioniques sont négligeables et que les formes neutres sont prédominantes. Par conséquent, la première étape du mécanisme SPLET est défavorisée à pH physiologique et ce mécanisme ne sera pas considéré dans le présent travail.

iii) Transfert d'électron suivi par le transfert du proton (SET-PT)

Ce mécanisme est également décrit par deux étapes : Transfert d'électron de la molécule mère DHZ-OH vers le radical HOO^\bullet pour obtenir le cation radical $DHZ-OH^{*\bullet}$ et l'anion HOO^- (première étape), puis le transfert du proton du cation radical $DHZ-OH^{*\bullet}$ vers l'anion HOO^- conduisant à la formation du radical phénoxy $DHZ-O^\bullet$ et la molécule neutre $HOO-H$ (deuxième étape).



L'énergie libre de Gibbs correspondant à ce mécanisme est donnée comme suit :

$$\Delta G_{r(\text{SET})} = [G(\text{DHZ-OH}^{\bullet+}) + G(\text{HOO}^{\cdot-})] - [G(\text{DHZ-OH}) + G(\text{HOO}^{\bullet})] \quad (4a)$$

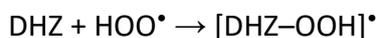
$$\Delta G_{r(\text{PT})} = [G(\text{DHZ-O}^{\bullet}) + G(\text{HOO-H})] - [G(\text{DHZ-OH}^{\bullet+}) + G(\text{HOO}^{\cdot-})] \quad (4b)$$

$$\Delta G_{r(\text{SET-PT})} = \Delta G_{r(\text{SET})} + \Delta G_{r(\text{PT})} \quad (4c)$$

Le SET-PT peut se produire si la première étape est exergonique (c'est-à-dire $\Delta G_r(\text{SET}) < 0$)

iv) Formation d'adduits radicalaires (RAF) :

Dans le cas du mécanisme RAF, l'ajout du radical HOO^{\bullet} à la double liaison C=C de la molécule antioxydante DHZ conduit à la formation d'adduits radicalaires.



L'énergie libre de Gibbs correspondant à ce mécanisme est donnée comme suit :

$$\Delta G_{r(\text{RAF})} = G([\text{DHZ-OOH}]^{\bullet}) - [G(\text{DHZ}) + G(\text{HOO}^{\bullet})] \quad (5)$$

- Pour les calculs cinétiques, les constantes de vitesse (k) ont été calculées en utilisant la théorie conventionnelle de l'état de transition (TST) [23] :

$$k_{\text{TST/W}} = \sigma \chi(T) \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad (6)$$

où σ est la dégénérescence du chemin de réaction, $\chi(T)$ représente le coefficient de transmission, k_B et h sont les constantes de Boltzmann et de Planck respectivement, T représente la température absolue, ΔG^\ddagger est l'énergie libre d'activation et R est la constante des gaz parfaits. Les corrections tunnel sont considérées par l'inclusion du coefficient de transmission $\chi(T)$ en utilisant la formule de Wigner [36].

$$\chi(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h |\omega^\ddagger|}{k_B T} \right]^2 \quad (7)$$

où ω^\ddagger est la fréquence imaginaire TS.

4. Résultats et discussion

4.1. Etude thermodynamique

4.1.1 Energies libre de réaction

Les énergies libres de réaction, ΔG_r , correspondants aux trois mécanismes principaux (HAT, SET-PT et RAF) pour les réactions de DHZ0, DHZ1, DHZ2 et DHZ3 avec HOO^\bullet ont été calculées en phase gazeuse, dans l'éthanoate de pentyle (EP) et dans l'eau. Pour le mécanisme RAF, toutes les possibilités d'addition du radical HOO^\bullet sur les doubles liaisons C=C ont été considérées et les résultats sont récapitulés dans le [Tableau III.3.2](#).

(i) Mécanisme HAT : Les énergies libres de réaction ΔG_r calculées pour le mécanisme HAT montrent que, pour les réactions de DHZ0 et DHZ1 avec HOO^\bullet , ΔG_r est positif mais proche de zéro en phase gazeuse et négatif dans EP et dans l'eau. Cela indique que le mécanisme HAT est endergonique en phase gazeuse et exergonique dans les solvants EP et eau. Pour les dérivés DHZ2 et DHZ3, les valeurs de ΔG_r sont négatives dans tous les milieux, indiquant que le mécanisme HAT est exergonique et peut se produire spontanément.

(ii) Mécanisme SET-PT : Le tableau III.3.2 montre que, pour les quatre dérivées (DHZ0, DHZ1, DHZ2, DHZ3) et dans tous les milieux, la première étape (SET) est caractérisée par des valeurs de ΔG_r positives et élevées, indiquant que la première étape du mécanisme SET-PT est très endergonique ($\Delta G_r(\text{SET}) > 0$). Par conséquent, le mécanisme SET-PT n'est pas favorisé thermodynamiquement.

(iii) Mécanisme RAF : Dans le cas du mécanisme RAF, les valeurs de ΔG_r sont positives pour les neuf positions C1-C9. Par conséquent, le processus RAF est thermodynamiquement défavorisé pour tous les dérivés DHZ et dans tous les milieux.

En conclusion, l'étude thermodynamique indique clairement que le mécanisme antioxydant principal pour le piégeage des radicaux HOO^\bullet par les dérivés DHZ0 est le mécanisme HAT et seul ce processus sera considéré pour l'étude cinétique ([voir section 4.2](#)).

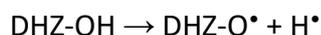
Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.3.2 : Energies libres de Réaction (ΔG_r) (kcal.mol^{-1}) en phase gazeuse, éthanoate de pentyle et eau

Système	DHZ0			DHZ1			DHZ2			DHZ3		
Milieu	Gaz	EP	Eau									
HAT	1,25	-0,73	-4,52	0,05	-1,31	-3,42	-3,33	-4,96	-8,16	-6,94	-9,07	-11,49
SET-PT												
SET	158.32	72.14	28.83	163.57	77.05	32.60	151.35	68.10	26.50	140.76	56.87	15.70
PT	-157.07	-72.87	-33.35	-163.52	-78.36	-36.02	-154.68	-73.07	-34.66	-147.70	-65.94	-27.19
RAF												
C₁	19.94	23.72	22.35	20.00	23.82	23.78	18.77	24.07	21.54	19.00	22.93	23.32
C₂	16.45	19.73	17.82	13.61	17.58	15.46	14.46	20.40	17.56	11.97	14.03	14.44
C₃	16.93	20.09	16.02	15.41	19.49	19.16	16.92	21.11	19.33	17.37	21.33	20.65
C₄	8.31	11.09	8.07	9.26	11.08	6.94	6.38	10.81	7.72	2.15	4.66	3.49
C₅	21.89	24.28	20.59	22.79	26.34	25.58	16.61	20.81	17.52	23.87	26.12	23.99
C₆	14.40	14.76	11.25	6.31	9.25	7.56	13.07	17.22	13.97	13.87	16.03	14.97
C₇	5.02	8.55	4.07	2.26	6.45	5.95	5.50	6.59	4.42	5.47	9.94	9.57
C₈	0.82	4.28	4.26	0.28	4.14	3.95	0.81	6.57	4.69	0.29	3.99	3.97
C₉	33.20	37.39	25.80	22.92	26.81	26.22	23.60	28.97	26.31	23.34	27.03	19.87

4.1.2 Calcul des enthalpies de dissociation des liaisons (BDE) :

Le mécanisme HAT est caractérisé par l'enthalpie de dissociation de liaison (BDE) [37–39], qui décrit la rupture homolytique de la liaison O–H. Les valeurs BDE des dérivés DHZ (DHZ0, DHZ1, DHZ2, DHZ3) ont été calculées à l'aide de l'équation suivante :



$$\text{BDE} = H(\text{DHZ-O}^{\bullet}) + H(\text{H}^{\bullet}) - H(\text{DHZ-OH})$$

Les enthalpies de l'atome d'hydrogène, calculées au niveau théorique M06-2X/6-311+G(d,p), sont -311,10, -310,87 et -309,76 kcal.mol⁻¹ en phase gazeuse, dans EP et dans l'eau respectivement.

Les valeurs de BDE des composés étudiés sont données dans le [Tableau III.3.3](#).

Tableau III.3.3 : Valeurs de BDE calculées (kcal.mol⁻¹) au niveau M06-2X/6-311+G(d,p)

	DHZ0	DHZ1	DHZ2	DHZ3
Gaz	86.07	85.69	81.86	79.05
EP	83.96	84.23	81.18	77.27
Eau	83.92	84.93	82.64	77.56

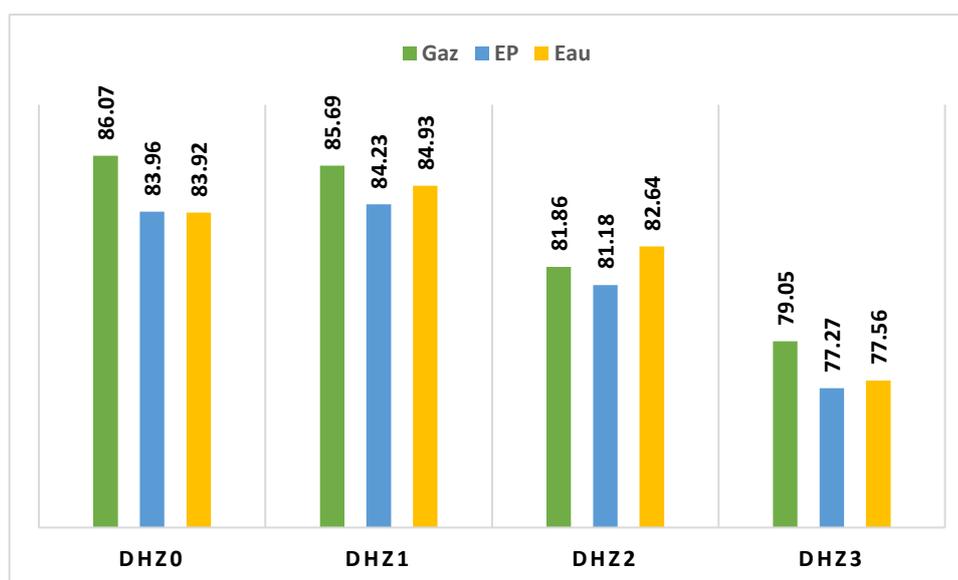


Schéma III.3.3 : Histogramme des valeurs de BDE calculées (kcal.mol⁻¹)

Le tableau 3 montre que les valeurs de BDE de DHZ3 sont inférieures à celles des dérivés DHZ0, DHZ1 et DHZ2 indiquant que l'abstraction de l'atome d'hydrogène du groupement phénolique de DHZ3 est plus facile par rapport à DHZ0, DHZ1 et DHZ2.

L'ordre de BDE obtenu est le suivant :

$$\text{BDE (DHZ3)} < \text{BDE (DHZ2)} < \text{BDE (DHZ1)} < \text{BDE (DHZ0)} \quad (\text{en phase gazeuse}).$$

$$\text{BDE (DHZ3)} < \text{BDE (DHZ2)} < \text{BDE (DHZ0)} < \text{BDE (DHZ1)} \quad (\text{dans PE et l'eau}).$$

Par conséquent, en se basant sur les valeurs de BDE calculées, le DHZ3 est prédit comme le meilleur piègeur du radical libre HOO^\bullet de la série étudiée via le mécanisme HAT.

4.1.3 Distributions de densité de spin

Les densités de spin [40] correspondant aux formes radicalaires des dérivés de DHZ en phase gazeuse, dans EP et dans l'eau sont représentées dans la figure 1. Les densités de spin locales sur l'atome d'oxygène dans différents milieux sont données dans le [Tableau III.3.4](#).

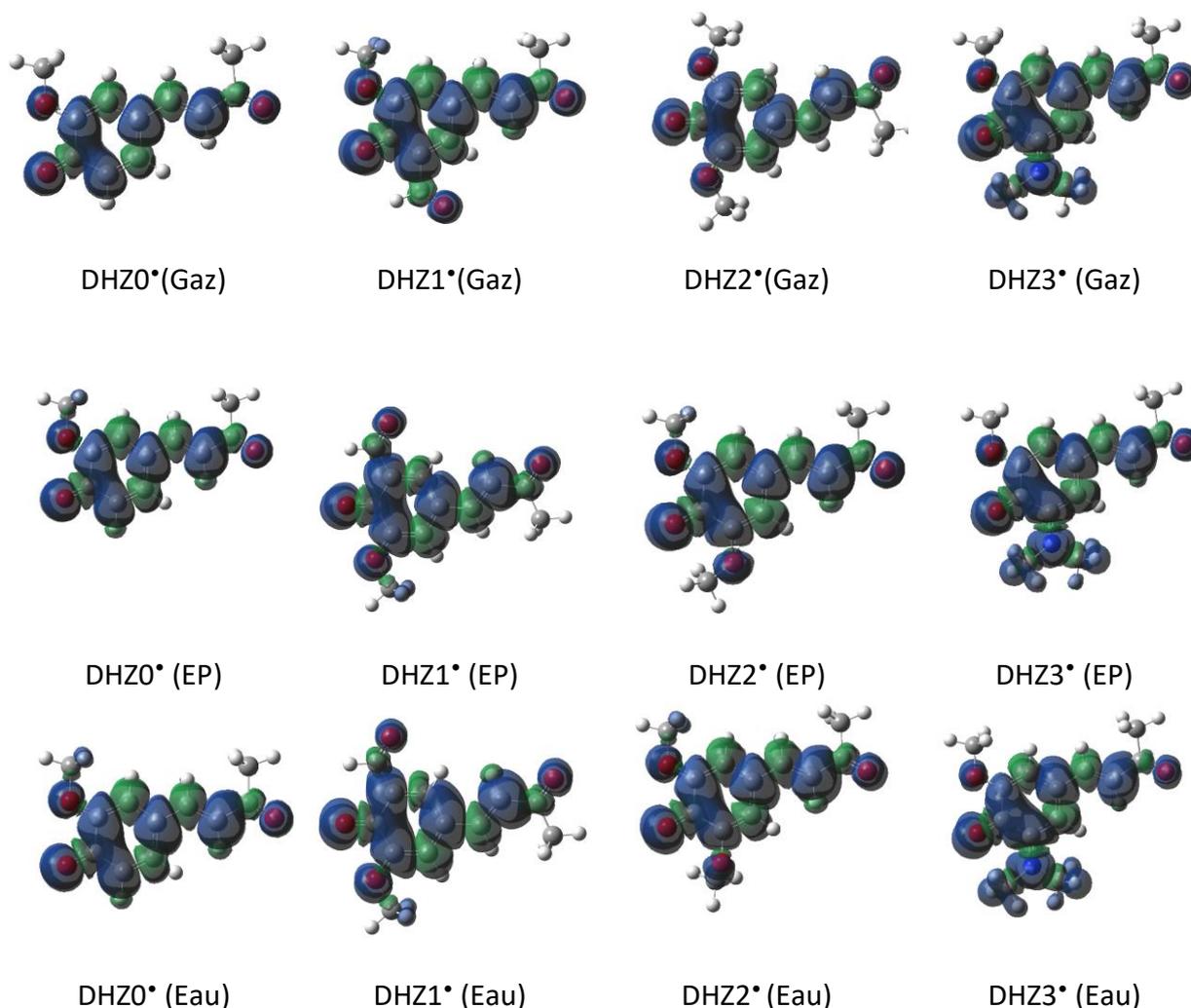


Figure III.3.2. Distributions de densité de spin des radicaux DHZ en phase gazeuse

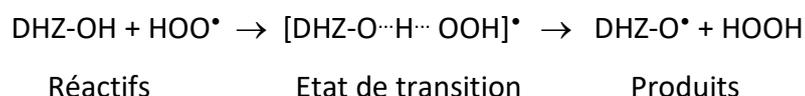
Tableau III.3.4 : Distribution de la densité de spin sur l'atome d'oxygène des radicaux DHZ

	DHZ0*	DHZ1*	DHZ2*	DHZ3*
Gaz	0.300	0.283	0.293	0.282
EP	0.291	0.270	0.280	0.269
Eau	0.269	0.249	0.254	0.244

Comme le montre la figure III.3.2, la densité de spin de chaque radical n'est pas localisée sur l'atome d'oxygène mais elle est délocalisée sur toute la molécule; ce qui justifie la stabilité des quatre radicaux DHZ. D'autre part, Les résultats donnés dans le tableau 4 montrent que, pour les quatre radicaux DHZ, les valeurs de densité de spin sur l'atome d'oxygène sont comprises entre 24,4 et 30 %, ce qui indique clairement que les radicaux obtenus sont très stables en raison de l'effet de délocalisation. Le composé DHZ3* est prédit comme le radical le plus stable et le moins réactif en comparant avec les trois radicaux DHZ0*, DHZ1*, et DHZ2*. Les mêmes tendances sont obtenues en phase gazeuse, dans EP et dans l'eau.

4. 2. Étude cinétique

L'étude cinétique des réactions entre les dérivés DHZ et le radical hydroperoxyde HOO* est limitée pour le mécanisme HAT exergonique le plus favorisé thermodynamiquement.



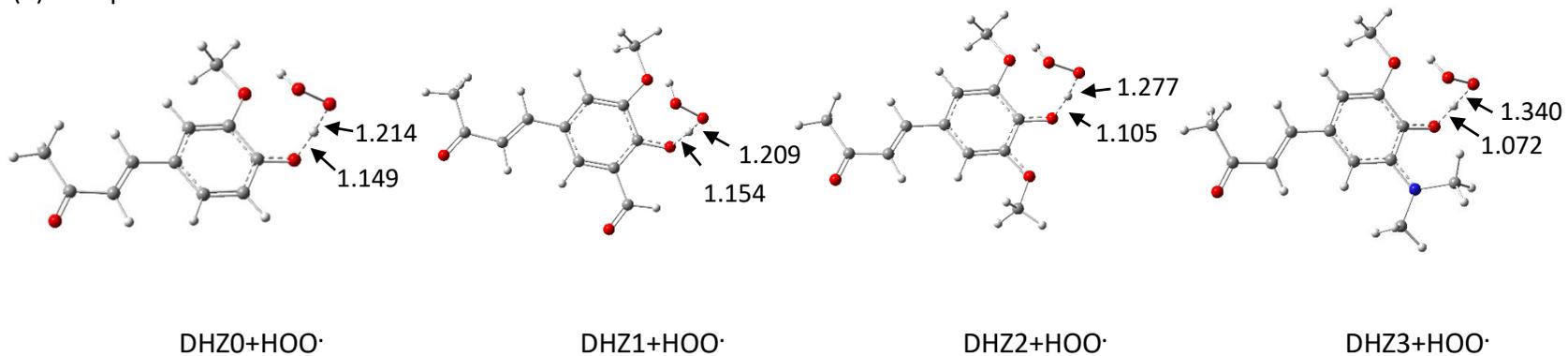
Notons que les réactions DHZ0 + HOO* et DHZ1 + HOO* en phase gazeuse sont également considérées puisque les valeurs ΔG_r correspondantes sont proches de zéro.

Les structures optimisées des états de transition des réactions DHZ0, DHZ1, DHZ2 et DHZ3 avec le radical hydroperoxyde HOO* pour le mécanisme HAT en phase gazeuse, dans EP et dans l'eau sont représentées dans la [Figure III.3.3](#). Les contributions enthalpiques et entropiques des énergies libres d'activation ΔG^\ddagger , les fréquences imaginaires ω^\ddagger , les coefficients de transmission χ et les constantes de vitesse (k_{TST} et $k_{\text{TST}/W}$) pour les réactions

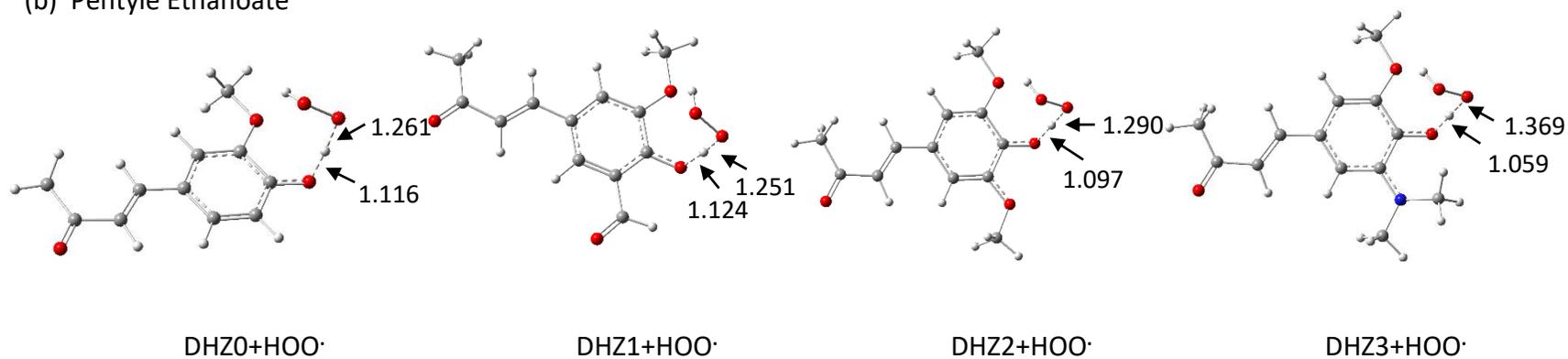
Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

étudiées correspondant au chemin HAT calculées au niveau de calcul M06-2X/6-311+G(d, p) sont donnés dans le [Tableau III.3.5](#).

(a) Gas phase



(b) Pentyle Ethanoate



(c) Water

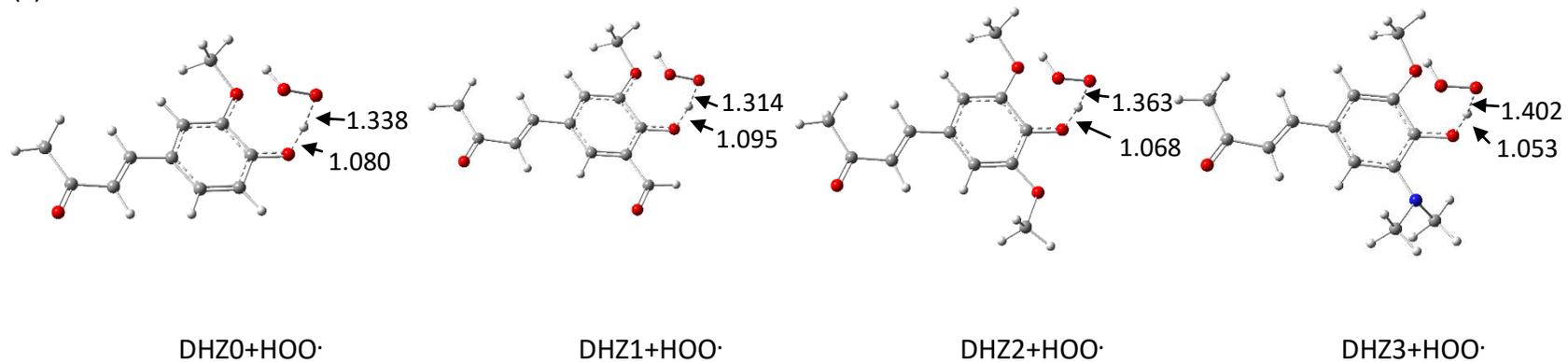


Figure III.3.3 : Structures optimisées des états de transition des réactions entre les dérivés DHZ et le radical HOO· en (a) phase gazeuse, (b) éthanoate de pentyle, (c) eau.

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

Tableau III.3.5. Les contributions enthalpique et entropiques, énergies libres d'activation (en kcal.mol⁻¹), constantes de vitesse k_{TST} (en M⁻¹.S⁻¹), fréquences imaginaires $\omega^\#$ (en cm⁻¹), coefficients de transmission χ , constantes de vitesse corrigées $k_{TST/W}$ (en M⁻¹.S⁻¹) et constantes de vitesse relative k_{rel}

Milieu	Etat de transition	$\Delta H^\#$	$-\Delta S^\#$	$\Delta G_a^\#$	$\Delta G_b^\#$	k_{TST}	$ \omega^\# $	χ	$k_{TST/W}$	k_{rel}
Gaz	DHZ0+ HOO [•]	7.2 (38.6%)	11.4 (61.4%)	18.6	/	1.37×10^{-1}	2390.28	6.54	8.99×10^{-1}	1
	DHZ1+ HOO [•]	7.7 (40.3%)	11.5 (59.7%)	19.2	/	5.18×10^{-2}	2379.72	6.49	3.36×10^{-1}	1/2.7
	DHZ2+ HOO [•]	3.5 (22.9%)	11.8 (77.1%)	15.3	/	3.94×10^1	1887.27	4.46	1.76×10^2	195
	DHZ3+ HOO [•]	2.4 (17.3%)	11.4 (82.7%)	13.8	/	4.97×10^2	1563.23	3.37	1.68×10^3	1860
EP	DHZ0+ HOO [•]	8.2 (41.4%)	11.6 (58.6%)	19.9	17.2	5.06×10^{-1}	2593.48	7.53	3.81	1
	DHZ1+ HOO [•]	9.3 (44.3%)	11.7 (55.7%)	21.0	19.1	5.93×10^{-2}	2622.63	7.67	4.55×10^{-1}	1/8.4
	DHZ2+ HOO [•]	4.4 (27.1%)	11.8 (72.9%)	16.2	14.3	2.01×10^2	2341.77	6.32	1.27×10^3	333
	DHZ3+ HOO [•]	4.3 (28.3%)	11.0 (71.7%)	15.3	13.4	9.35×10^2	2054.74	5.10	4.77×10^3	1250
Eau	DHZ0+ HOO [•]	7.3 (37.8%)	12.0 (62.2%)	19.3	17.4	1.04	3039.23	9.96	1.03×10^1	1
	DHZ1+ HOO [•]	8.5 (41.5%)	12.0 (58.5%)	20.5	18.5	1.56×10^{-1}	3162.72	10.7	1.67	1/6.2
	DHZ2+ HOO [•]	3.4 (20.6%)	12.9 (79.4%)	16.3	14.4	1.71×10^2	2509.73	7.11	1.22×10^3	118
	DHZ3+ HOO [•]	4.7 (29.3%)	11.3 (70.7%)	15.9	14.0	2.91×10^2	2609.93	7.61	2.22×10^3	215

4.2.1. Evaluation de la capacité de piégeage du radical HOO^\bullet par les dérivés DHZ en phase gazeuse

Comme le montre la figure III.3.2a, les structures TS localisées en phase gazeuse pour les réactions des dérivés DHZ avec HOO^\bullet sont structurellement différentes. La longueur de la liaison O-H de DHZ rompue diminue dans l'ordre suivant $\text{DHZ1} > \text{DHZ0} > \text{DHZ2} > \text{DHZ3}$; alors que la longueur de la liaison O-H de HOOH formé augmente dans l'ordre suivant $\text{DHZ1} < \text{DHZ0} < \text{DHZ2} < \text{DHZ3}$.

Afin d'analyser les effets électroniques (enthalpiques) et stériques (entropiques) dans les états de transition, les contributions enthalpiques et entropiques ont été calculées en partitionnant l'énergie libre d'activation ΔG_a^\ddagger en deux termes enthalpique (ΔH^\ddagger) et entropique ($-\text{T}\Delta S^\ddagger$) et les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 5. Il s'avère que les contributions enthalpique et entropique sont importantes pour toutes les réactions étudiées. On note que, pour la réaction $\text{DHZ1} + \text{HOO}^\bullet$, les contributions électroniques (40,3%) et stériques (59,7%) sont proches; alors que dans le cas des réactions $\text{DHZ0} + \text{HOO}^\bullet$, $\text{DHZ2} + \text{HOO}^\bullet$ et $\text{DHZ3} + \text{HOO}^\bullet$, les effets stériques sont prédominants avec 61,4%, 77,1% et 82,7% respectivement.

Les constantes de vitesse calculées incluant la correction de Wigner indiquent que la réaction ($\text{DHZ1} + \text{HOO}^\bullet$) est 2,7 fois plus lente que la réaction de référence ($\text{DHZ0} + \text{HOO}^\bullet$), contrairement aux réactions ($\text{DHZ2} + \text{HOO}^\bullet$) et ($\text{DHZ3} + \text{HOO}^\bullet$) qui sont 195 et 1860 fois respectivement plus rapides que la réaction de référence $\text{DHZ0} + \text{HOO}^\bullet$.

4.2.2. Evaluation de la capacité de piégeage du radical HOO^\bullet par les dérivés DHZ dans les solvants EP et eau

Afin d'évaluer l'activité de piégeage des radicaux libres HOO^\bullet par les dérivés DHZ dans les conditions réalistes, nous avons choisi le solvant éthanoates de pentyle ($\epsilon=4,73$) pour simuler l'environnement lipidique et l'eau ($\epsilon=78,35$) pour modéliser le milieu aqueux [22, 23]. Les TS localisés pour les réactions de DHZ0, DHZ1, DHZ2 et DHZ3 avec HOO^\bullet sont donnés sur la figure 2b-c. Dans EP et l'eau, la longueur de la liaison O-H rompue de DHZ diminue dans l'ordre suivant $\text{DHZ1} > \text{DHZ0} > \text{DHZ2} > \text{DHZ3}$; tandis que la longueur de liaison O-H de

HOOH formé augmente dans l'ordre suivant $DHZ1 < DHZ0 < DHZ2 < DHZ3$. Notant que dans EP et l'eau, la liaison O-H rompue est un peu plus courte par rapport à la phase gazeuse; tandis que la liaison O-H formée est un plus longue en comparant avec la phase gazeuse.

En analysant les effets électroniques et stériques dans les solvants PE et eau, nous pouvons conclure que la contribution entropique est plus importante que la contribution enthalpique, en particulier dans le cas des réactions $DHZ2+HOO^{\bullet}$ et $DHZ3+HOO^{\bullet}$. Les constantes de vitesse calculées en incluant la correction en solution indiquent que:

- i) la réaction ($DHZ1+HOO^{\bullet}$) est 8,4 et 6,2 fois plus lente que la réaction de référence ($DHZ0+HOO^{\bullet}$) dans PE et l'eau respectivement.
- ii) la réaction $DHZ2+HOO^{\bullet}$ est 333 et 118 fois plus rapide que la réaction de référence ($DHZ0+HOO^{\bullet}$) dans PE et l'eau respectivement
- iii) la réaction $DHZ3+HOO^{\bullet}$ est 1250 et 215 fois plus rapide que la réaction de référence ($DHZ0+HOO^{\bullet}$) dans PE et l'eau respectivement.

En conclusion, les résultats obtenus en phase gazeuse, EP et eau révèlent que la substitution de l'atome H en position *ortho* de DHZ0 par un groupement électroattracteur puissant, à savoir le groupement $R=CHO$ (dans DHZ1) conduit à une diminution de la vitesse de réaction, tandis que la substitution dans la même position par des groupements électrodonneurs puissants, à savoir, $R=OMe$ (dans DHZ2) et $R=NMe_2$ (dans DHZ3) conduit à une augmentation considérable de la vitesse de réaction des dérivés DHZ avec le radical hydroperoxyde. Ces résultats sont en bon accord avec nos résultats précédents sur les acides hydroxy-cinnamiques [41]. Nos résultats montrent également que le dérivé conçu DHZ3 est prédit comme un très bon candidat pour le piégeage du radical HOO^{\bullet} dans les milieux polaires et non polaires.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques des dérivés DHZ étudiés

Au cours des dernières décennies, le concept de *drug-likeness* a été proposé afin de concevoir des médicaments efficaces possédant de bonnes propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) [42, 43]. L'évaluation de *drug-likeness* est basée sur la règle de cinq de Lipinski [44] et les règles de Veber [45]. À cette fin, nous avons évalué les propriétés de *drug-likeness* des

Chapitre III : Applications, Résultats et Discussions

dérivés de la DHZ à l'aide de l'interface en ligne ADMETLAB [46] et les résultats sont présentés dans le [Tableau III.3.6](#).

Tableau III.3.6. Paramètres pharmacocinétiques des dérivés conçus par DHZ

	Smiles	Règles de Lipinski				Règles de Veber	
		MW (amu) <500	LogP <5	HBD <5	HBA <10	PSA(A ²) <140	NRB <10
DHZ0	<chem>COc1cc(C=CC(C)=O)ccc1O</chem>	192.21	2.003	1	3	46.53	3
DHZ1	<chem>C=C(C)C=Cc1cc(C=O)c(O)c(OC)c1</chem>	218.25	2.803	1	3	46.53	4
DHZ2	<chem>COc1cc(C=CC(C)=O)cc(OC)c1O</chem>	222.24	2.012	1	4	55.76	4
DHZ3	<chem>COc1cc(C=CC(C)=O)cc(N(C)C)c1O</chem>	235.28	2.069	1	4	49.77	4

Comme le montre le tableau III.3.6, pour les dérivés DHZ étudiés, le poids moléculaire (MW) qui est lié à la perméabilité est de l'ordre de [192.21 - 235.28], le coefficient de partage octanol-eau (Log P) qui est utilisé pour estimer l'hydrophobie moléculaire est dans l'intervalle [2.003-2.069], le nombre de liaisons hydrogène donneur (HBD) et le nombre de liaisons hydrogène accepteur (HBA), qui sont corrélés à la perméabilité, sont dans l'intervalle approprié <5 et <10, respectivement. La surface polaire (PSA) qui est également utilisée pour estimer la perméabilité du médicament est de l'ordre de [46,53 - 55,76 Å²] et le nombre de liaisons rotatives (NRB) qui est corrélé à la flexibilité est inférieur à 10.

En résumé, les résultats obtenus reportés dans le tableau 6 vérifient bien les valeurs optimales des règles de Lipinski et de Veber et sont bien corrélés avec la pénétration de la barrière hémato-encéphalique, l'absorption intestinale humaine et la perméabilité de la monocouche de Caco-2 [47], indiquant que les dérivés conçus sont prédits comme des compléments alimentaires actifs par voie orale avec une bonne biodisponibilité dans le processus métabolique de l'organisme.

5. Conclusion

Dans cette application, nous avons effectué des calculs thermodynamiques et cinétiques afin d'évaluer l'activité antiradicalaire de quelques dérivés DHZ vis-à-vis du radical hydroperoxyde HOO^{*}. Les calculs ont été effectués au niveau théorique SMD//M06-2X/6-311+G(d). Les énergies libres de réaction calculées montrent que les dérivés DHZ peuvent

piéger le radical hydroperoxyde dans les milieux non polaires (phase gazeuse et PE) et polaires (eau) via le mécanisme exergonique HAT. Le mécanisme SPLET a été exclu car le processus de déprotonation n'est pas favorisé en milieu physiologique (solution aqueuse à pH=7,4). Le mécanisme SET-PT est thermodynamiquement défavorisé dans tous les milieux car la première étape (SET) est très endergonique. Le mécanisme RAF est également défavorisé dans tous les milieux car les énergies libres de réaction sont positives.

Les valeurs de BDE calculées montrent que l'abstraction de l'atome d'hydrogène du groupement OH phénolique de DHZ3 est plus facile en comparant avec les trois dérivés DHZ0, DHZ1 et DHZ2. La densité de spin sur l'atome d'oxygène phénolique du composé DHZ3[•] indique que ce radical phénoxy est moins réactif et par conséquent plus stable que les radicaux DHZ0[•], DHZ1[•] et DHZ2[•]. Cette stabilité remarquable peut être justifiée par la présence du groupement électrodonneur puissant NMe₂ en position ortho. Le calcul des barrières d'activation et des constantes de vitesse en phase gazeuse, PE et l'eau montre que la réaction de DHZ1 avec le radical hydroperoxyde HOO[•] est plus lente que la réaction de référence DHZ0+HOO[•] tandis que la réaction DHZ3+HOO[•] est remarquablement plus rapide que les réactions de DHZ0/DHZ1/DHZ2 avec HOO[•]. En conclusion, la substitution de l'atome d'hydrogène en position *ortho* (dans DHZ0) par le groupement électroattracteur CHO (dans DHZ1) diminue l'activité antioxydante ; tandis que la substitution de l'atome H par des groupements électrodonneurs forts à savoir OMe (dans DHZ2) et NMe₂ (dans DHZ3) joue un rôle crucial dans l'amélioration de l'activité de piégeage des radicaux libres HOO[•]. L'évaluation du *drug-likeness* et de la biodisponibilité orale des dérivés de DHZ montre que les paramètres pharmacocinétiques sont dans les intervalles appropriés et satisfont aux règles de Lipinski et Veber, indiquant que les dérivés de DHZ étudiés ont une bonne biodisponibilité orale avec une solubilité et une perméabilité élevée.

Références bibliographiques:

- [1] Yogosawa, S.; Yamada, Y.; Yasuda, S.; Sun, Q.; Takizawa, K.; Sakai, T. Dehydrozingerone, a Structural Analogue of Curcumin, Induces Cell-Cycle Arrest at the G2/M Phase and Accumulates Intracellular ROS in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75* (12), 2088–2093. <https://doi.org/10.1021/np300465f>.
- [2] Hayun, H.; Arrahman, A.; Purwati, E. M.; Yanuar, A.; Fortunata, F.; Suhargo, F.; Syafiqah, D. W.; Ignacia, C.; Novalia, A. R. Synthesis, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Activity of Mannich Bases of Dehydrozingerone Derivatives. *JYP*, **2018**, *10* (2s), S6–S10. <https://doi.org/10.5530/jyp.2018.2s.2>.
- [3] Kubra, I. R.; Bettadaiah, B. K.; Murthy, P. S.; Rao, L. J. M. Structure-Function Activity of Dehydrozingerone and Its Derivatives as Antioxidant and Antimicrobial Compounds. *J Food Sci Technol*, **2014**, *51* (2), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0488-8>.
- [4] Motohashi, N.; Yamagami, C.; Tokuda, H.; Konoshima, T.; Okuda, Y.; Okuda, M.; Mukainaka, T.; Nishino, H.; Saito, Y. Inhibitory Effects of Dehydrozingerone and Related Compounds on 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate Induced Epstein–Barr Virus Early Antigen Activation. *Cancer Letters*, **1998**, *134* (1), 37–42. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(98\)00239-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(98)00239-0).
- [5] Slavova-Kazakova, A. K.; Koleva, L.; Kancheva, V. D.; Delogu, G. Comparative Study of Antioxidant Potential of Curcumin and Its Degradation Products– Vanillin, Ferulic Acid and Dehydrozingerone. *Bulgarian Chemical Communications*, **2018**, *50*, 158–163.
- [6] Kancheva, V.; Slavova-Kazakova, A.; Fabbri, D.; Dettori, M. A.; Delogu, G.; Janiak, M.; Amarowicz, R. Protective Effects of Equimolar Mixtures of Monomer and Dimer of Dehydrozingerone with A-Tocopherol and/or Ascorbyl Palmitate during Bulk Lipid Autoxidation. *Food Chemistry*, **2014**, *157*, 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.036>.
- [7] Parihar, V. K.; Dhawan, J.; Kumar, S.; Manjula, S. N.; Subramanian, G.; Unnikrishnan, M. K.; Rao, C. M. Free Radical Scavenging and Radioprotective Activity of Dehydrozingerone against Whole Body Gamma Irradiation in Swiss Albino Mice. *Chemico-Biological Interactions*, **2007**, *170* 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.07.006>.
- [8] Adhikari, S.; Priyadarsini, K. I.; Mukherjee, T. Physico-Chemical Studies on the Evaluation of the Antioxidant Activity of Herbal Extracts and Active Principles of Some Indian Medicinal Plants. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **2007**, *40* (3), 10. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.40.174>.
- [9] Desmarchelier, C.; Gil, R. R.; Silva, G. L. Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of *Misodendrum Punctulatum*, *Myzodendrone* and Structurally Related Phenols. *Phytother. Res.*, **2005**, *19*, 1043–1047. <https://doi.org/10.1002/ptr.1786>.
- [10] Priyadarsini, K. I.; Guha, S. N.; Rao, M. N. A. Physico-Chemical Properties And Antioxidant Activities Of Methoxy Phenols. *Free Radical Biology & Medicine*, **1998**, *24* (6), 933–941. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(97\)00382-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(97)00382-1).

- [11] Saldanha, L. A.; Elias, G.; Rao, M. N. Oxygen Radical Scavenging Activity of Phenylbutenones and Their Correlation with Antiinflammatory Activity. *Arzneimittelforschung*, **1990**, *40* (1), 89–91.
- [12] Subramanian, M.; Sreejayan; Devasagayam, T. P. A.; Singh, B. B. Diminution of Singlet Oxygen-Induced DNA Damage by Curcmin and Related Antioxidants. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **1994**, *311* (2), 249–255. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90183-X](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90183-X).
- [13] Kuo, P.-C.; Cherng, C.-Y.; Jeng, J.-F.; Damu, A. G.; Teng, C.-M.; Lee, E.-J.; Wu, T.-S. Isolation of a Natural Antioxidant, Dehydrozingerone from Zingiber Officinale and Synthesis of Its Analogues for Recognition of Effective Antioxidant and Antityrosinase Agents. *Arch Pharm Res*, **2005**, *28* (5), 518–528. <https://doi.org/10.1007/BF02977752>.
- [14] Feng, J.-Y.; Liu, Z.-Q. Feruloylacetone as the Model Compound of Half-Curcumin: Synthesis and Antioxidant Properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, *46* (4), 1198–1206. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.039>.
- [15] Rajakumar, D. V.; Rao, M. N. A. Dehydrozingerone and Isoeugenol as Inhibitors of Lipid Peroxidation and as Free Radical Scavengers. *Biochemical Pharmacology*, **1993**, *46* (11), 2067–2072. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90649-H](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90649-H).
- [16] Litwinienko, G.; Ingold, K. U. Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstraction. 2. Resolution of the Curcumin Antioxidant Controversy. The Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69* (18), 5888–5896. <https://doi.org/10.1021/jo049254j>.
- [17] Litwinienko, G.; Ingold, K. U. Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40* (3), 222–230. <https://doi.org/10.1021/ar0682029>.
- [18] Sun, Y.-M.; Zhang, H.-Y.; Chen, D.-Z.; Liu, C.-B. Theoretical Elucidation on the Antioxidant Mechanism of Curcumin: A DFT Study. *Org. Lett.*, **2002**, *4* (17), 2909–2911. <https://doi.org/10.1021/ol0262789>.
- [19] Slavova-Kazakova, A. K.; Angelova, S. E.; Veprintsev, T. L.; Denev, P.; Fabbri, D.; Dettori, M. A.; Kratchanova, M.; Naumov, V. V.; Trofimov, A. V.; Vasil'ev, R. F.; et al. Antioxidant Potential of Curcumin-Related Compounds Studied by Chemiluminescence Kinetics, Chain-Breaking Efficiencies, Scavenging Activity (ORAC) and DFT Calculations. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *14*.
- [20] Kancheva, V.; Slavova-Kazakova, A.; Fabbri, D.; Angelova, S.; Dettori, M. A.; Nechev, J.; Delogu, G. Antiradical and Antioxidant Activities of New Natural-like Hydroxylated Biphenyls of Dehydrozingerone, Zingerone and Ferulic Acid. *Proceeding BAS*, **2013**, *66* (3). <https://doi.org/10.7546/CR-2013-66-3-13101331-7>.
- [21] Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123* (6), 1173–1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>.

- [22] Galano, A. Free Radicals Induced Oxidative Stress at a Molecular Level: The Current Status, Challenges and Perspectives of Computational Chemistry Based Protocols. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59 (4). <https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i4.81>.
- [23] Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R. A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity. *J. Comput. Chem.*, **2013**, 34 (28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- [24] Wright, J. S.; Carpenter, D. J.; McKay, D. J.; Ingold, K. U. Theoretical Calculation of Substituent Effects on the O–H Bond Strength of Phenolic Antioxidants Related to Vitamin E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (18), 4245–4252. <https://doi.org/10.1021/ja963378z>.
- [25] Estévez, L.; Mosquera, R. A. Molecular Structure and Antioxidant Properties of Delphinidin. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112 (42), 10614–10623. <https://doi.org/10.1021/jp8043237>.
- [26] Iuga, C.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Russo, N. Antioxidant Activity of *Trans*-Resveratrol toward Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals: A Quantum Chemical and Computational Kinetics Study. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (8), 3868–3877. <https://doi.org/10.1021/jo3002134>.
- [27] Alberto, M. E.; Russo, N.; Grand, A.; Galano, A. A Physicochemical Examination of the Free Radical Scavenging Activity of Trolox: Mechanism, Kinetics and Influence of the Environment. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15 (13), 4642. <https://doi.org/10.1039/c3cp43319f>.
- [28] Mazzone, G.; Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R.; Russo, N. Coumarin–Chalcone Hybrids as Peroxyl Radical Scavengers: Kinetics and Mechanisms. *J. Chem. Inf. Model.*, **2016**, 56 (4), 662–670. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00006>.
- [29] Shang, Y.; Zhou, H.; Li, X.; Zhou, J.; Chen, K. Theoretical Studies on the Antioxidant Activity of Viniferifuran. *New J. Chem.*, **2019**, 43 (39), 15736–15742. <https://doi.org/10.1039/C9NJ02735A>.
- [30] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. Gaussian 09, Revision A.02.
- [31] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06 Functionals and 12 Other Functionals. *Theor Chem Account*, **2008**, 119 (5–6), 525–525. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0401-8>.

- [32] Cagnina, S.; Rotureau, P.; Fayet, G.; Adamo, C. The Ammonium Nitrate and Its Mechanism of Decomposition in the Gas Phase: A Theoretical Study and a DFT Benchmark. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, *15* (26), 10849. <https://doi.org/10.1039/c3cp50368b>.
- [33] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [34] Terpinc, P.; Abramovič, H. A Kinetic Approach for Evaluation of the Antioxidant Activity of Selected Phenolic Acids. *Food Chemistry*, **2010**, *121* (2), 366–371. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.12.037>.
- [35] ChemAxon - Software Solutions and Services for Chemistry & Biology <https://chemaxon.com/>.
- [36] Wigner, E. Calculation of the Rate of Elementary Association Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, **1937**, *5* (9), 720–725. <https://doi.org/10.1063/1.1750107>.
- [37] Vo, Q. V.; Cam Nam, P.; Bay, M. V.; Minh Thong, N.; Hieu, L. T.; Mechler, A. A Theoretical Study of the Radical Scavenging Activity of Natural Stilbenes. *RSC Adv.*, **2019**, *9* (72), 42020–42028. <https://doi.org/10.1039/C9RA08381B>.
- [38] Giacomelli, C.; Miranda, F. da S.; Gonçalves, N. S.; Spinelli, A. Antioxidant Activity of Phenolic and Related Compounds: A Density Functional Theory Study on the O–H Bond Dissociation Enthalpy. *Redox Report*, **2004**, *9* (5), 263–269. <https://doi.org/10.1179/135100004225006038>.
- [39] Mohajeri, A.; Asemani, S. S. Theoretical Investigation on Antioxidant Activity of Vitamins and Phenolic Acids for Designing a Novel Antioxidant. *Journal of Molecular Structure*, **2009**, *930* (1–3), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.04.031>.
- [40] Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed., 5. reprint.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- [41] Mansouri, H.; Mekelleche, S. M. Radical Scavenging Activity of Hydroxycinnamic Acids in Polar and Nonpolar Solvents: A Computational Investigation. *J. Theor. Comput. Chem.*, **2020**, *19* (08), 2050032. <https://doi.org/10.1142/S0219633620500327>.
- [42] Vistoli, G.; Pedretti, A.; Testa, B. Assessing Drug-Likeness – What Are We Missing? *Drug Discovery Today*, **2008**, *13* (7–8), 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.11.007>.
- [43] Jia, C.-Y.; Li, J.-Y.; Hao, G.-F.; Yang, G.-F. A Drug-Likeness Toolbox Facilitates ADMET Study in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, **2020**, *25* (1), 248–258. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.014>.
- [44] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997**, *23* (1–3), 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).

- [45] Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45* (12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
- [46] ADMET Prediction-Webserver-ADMElab <http://admet.scbdd.com/calcpred/index/>.
- [47] Boudergua, S.; Alloui, M.; Belaidi, S.; Al Mogren, M. M.; Ellatif Ibrahim, U. A. A.; Hochlaf, M. QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **2019**, *1189*, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.004>.

APPLICATION 4

Analyse de l'activité antiradicalaire des caroténoïdes à l'aide des indices globaux de réactivité

Résumé :

Les caroténoïdes sont parmi les pigments les plus répandus dans la nature et qui confèrent leur couleurs jaune, orange, verte et rouge aux différents fruits et légumes. Elles se caractérisent par leur variété structurelle et leurs différentes activités. Ce chapitre est consacré à l'étude de l'activité antiradicalaire de trois caroténoïdes : le phytoène (incolore), le ζ -Carotène (jaune pâle) et le lycopène (rouge) en considérant le mécanisme du transfert d'un seul électron (Single electron transfert SET). Pour cela, nous avons utilisé deux modèles A et B.

i) Le modèle A basé sur le calcul des indices caractérisant le pouvoir électrodonneur (ω^-) et le pouvoir électro-accepteur (ω^+), proposés par Gázquez et al. en 2007 ainsi que l'indice "Donor-Acceptor power DAP" que nous avons proposé dans ce travail.

ii) Le modèle B basé sur le calcul des indices d'électrophilie globale (ω) proposé par Parr et al. en 1999 et l'indice de nucléophilie globale (N) proposé par Domingo et al. en 2008 et l'indice "Nucleophilic-Electrophilic Power NEP" proposé dans ce travail.

En comparant les résultats obtenus pour les trois composés avec les deux modèles A et B, on peut conclure que le lycopène est prédit comme le meilleur anti-radicalaire car il est prédit comme le meilleur donneur d'électrons et le meilleur accepteur d'électrons étant donné qu'il est caractérisé par les valeurs les plus élevées des indices exprimant le pouvoir électrodonneur (nucléophilie) et le pouvoir électro-accepteur (électrophilie). Par contre, le phytoène est prédit comme un mauvais antiradicalaire avec des faibles valeurs des indices caractérisant les pouvoirs électrodonneur et électro-accepteur. Par conséquent, le lycopène est capable de piéger les radicaux libres par donation ou par acceptation des électrons. Ces résultats montrent clairement que les pigments rouges sont de meilleurs caroténoïdes antiradicalaires en comparant avec les pigments jaunes ou incolores.

1. Introduction

Les caroténoïdes (CARs) sont des pigments tétraterpéniques largement disponibles dans la nature et on les trouve dans les animaux, les plantes, les fruits et les légumes. Elles se caractérisent par une variété de couleurs (jaune, orange, rouge, violet) et qui confèrent la coloration aux fruits, légumes, fleurs et algues ([Figure III.4.1](#)) [1, 2].



Figure III.4.1 : Variété de couleurs des caroténoïdes

Les CARs existent principalement sous la forme *all-trans* (ou *all-E*) qui est généralement la forme prédominante et la plus stable dans la nature bien que les isomères *cis* (ou *Z*) existent également. La plupart des CARs se composent de huit unités d'isoprène avec un squelette de 40 carbones. Leurs structures générales consistent, principalement, en une chaîne polyène avec neuf doubles liaisons conjuguées et un groupe terminal aux deux extrémités de la chaîne polyène [3] (**Figure III.4.2**).

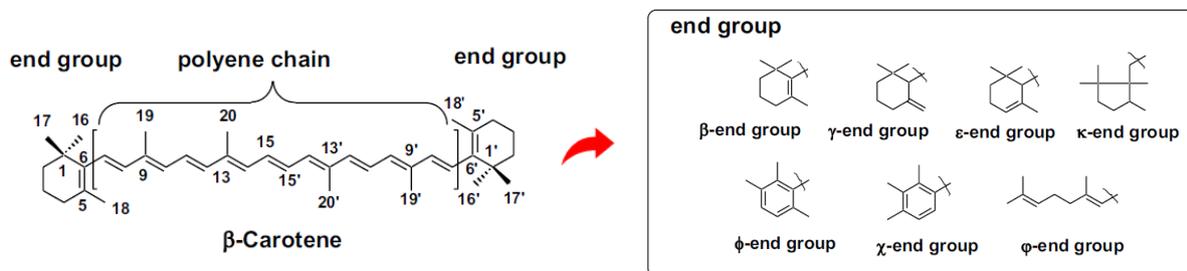


Figure III.4.2 : Structures de base des caroténoïdes et des groupes terminaux

Il existe plus de huit cents types différents de CARs et elles sont classés en deux groupes principaux : les carotènes et les xanthophylles. Les CARs peuvent être convertis en vitamine A qui est un élément essentiel pour la santé et au fonctionnement du système immunitaire. Parmi les CARs les plus répandus, on peut citer : le α -carotène, le β -carotène, le lutéine, l'astaxanthine, la zéaxanthine et le lycopène [1, 4].

Au début du XIXe siècle, les CARs ont été trouvés dans le paprika (1817), le safran (1818), le roucou (1825) et les carottes (1831). En 1906, Zwet a réussi à isoler le carotène, la xanthophylle et la chlorophylle des feuilles vertes en utilisant la chromatographie sur colonne. En 1930, Karrer et Khun ont élucidé les structures du lycopène et du β -carotène et ont découvert que le β -carotène était un précurseur de la vitamine A et ils ont remporté le prix Nobel de chimie pour ce travail. Par la suite, les structures de la lutéine, de la zéaxanthine et de l'astaxanthine ont été révélées par leurs groupes [1, 3].

2. Propriétés physico-chimiques des caroténoïdes

- **Couleur:** La couleur attractive des CARs est due à leur système de doubles liaisons conjuguées qui constituent le chromophore absorbant la lumière visible [5]. On note l'existence de certains CARs incolores comme le phytoène et le phytofluène.
- **Solubilité :** Les CARs sont des molécules hautement lipophiles. Elles sont généralement situées à l'intérieur des membranes cellulaires. Elles sont insolubles dans l'eau et les solvants polaires. Les CARs ont tendance à se précipiter en cristaux en formant des agrégats [6]. Les CARs sont également solubles dans les solvants organiques tels que l'acétone, le benzène, le tétrahydrofurane, l'éther éthylique et le chloroforme. On note que la solubilité des CARs dépend de leurs configurations cis/trans. En effet, dans la plupart des solvants organiques, les isomères cis sont plus solubles que les isomères all-trans [7].
- **Toxicité :** Les CARs sont généralement non toxiques, même lorsqu'elles sont prises à fortes doses sous forme de suppléments purifiés [8].
- **Biodisponibilité des caroténoïdes :** Les CARs sont bien absorbées dans l'intestin avec un peu de matière grasse [9].

3. Effets thérapeutiques des caroténoïdes

Au cours des dernières années, un grand intérêt s'est porté sur les effets thérapeutiques des CARs.

- **Activité antioxydante :** Les CARs sont des antioxydants efficaces capables de protéger les cellules vivantes contre des attaques de radicaux libres et des dommages oxydatifs afin de

lutter contre plusieurs maladies et renforcer le système immunitaire [10]. Les CARs font partie également du système de défense antioxydant des plantes. En outre, les CARs peuvent agir comme des filtres de lumière et prévenir le stress oxydatif en diminuant l'exposition à la lumière UV [2].

- **Santé des yeux** : Les CARs, qui sont des précurseurs de la vitamine A, sont recommandées en tant qu'aliments essentiels à la santé des yeux pour réduire le risque des maladies comme la dégénérescence maculaire ou dégénérescence du centre de la rétine et une exposition à long terme à la lumière bleue peut provoquer cela. Il est également fréquent que certains CARs comme la lutéine et la zéaxanthine présents dans la rétine peuvent absorber la lumière bleue afin de réduire le risque de maladies oculaires et d'améliorer la fonction visuelle [11].

- **Santé cardiovasculaire** : les propriétés anti-inflammatoires des CARs ont été associées à l'amélioration de la santé cardiovasculaire. La réduction de l'inflammation aide à protéger contre les maladies cardiaques et empêche le blocage des parois artérielles [12].

- **Le cancer** : Les CARs ont été associées à la diminution du risque de cancer, en particulier le cancer du poumon. Les antioxydants protègent les cellules des radicaux libres ou des substances qui détruisent ou endommagent les membranes cellulaires. L'augmentation des CARs via l'alimentation peut augmenter la quantité d'antioxydants et des cellules protectrices dans le corps. De plus, les CARs contribuent à la réduction du risque de cancer de la peau. Certains CARs peuvent se décomposer en vitamine A, un nutriment qui protège contre les dommages cutanés prématurés dus à l'exposition au soleil [12].

4. Objectif du travail

Notre but dans ce chapitre est d'effectuer une étude comparative de l'activité antiradicalaire de trois systèmes caroténoïdes de couleurs différentes en utilisant les indices globaux de réactivité. Les systèmes caroténoïdes étudiés sont :

- Le phytoène : incolore
- Le ζ -Carotène (zêta-carotène) : jaune pâle
- Le lycopène : rouge

- **Le phytoène** : C'est un CAR incolor précieux, qui est largement utilisé comme ingrédient dans les produits cosmétiques. Son utilisation présente plusieurs avantages par rapport aux autres CARs en raison de sa stabilité, de sa photo-insensibilité et de sa longue durée de conservation. En outre, le phytoène a des effets bénéfiques sur la santé humaine car c'est un antioxydant qui inhibe l'oxydation des lipoprotéines et protège contre la lumière UV. Il pourrait également avoir une activité anticancéreuse et pourrait diminuer le taux de cholestérol. Le phytoène est une molécule symétrique contenant trois doubles liaisons conjuguées. Il a un spectre d'absorption UV-Vis typique d'un système triplement conjugué et il absorbe à 286 nm [13].

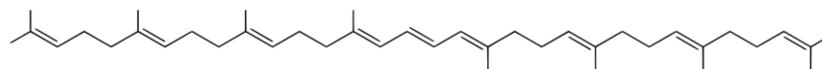


Figure III.4.3 : Structure chimique du phytoène (*incolor*)

- **Le ζ-Carotène (zêta-carotène)** : C'est un CAR acyclique. Structurellement il est différent du α-carotène et du β-carotène. C'est un pigment de couleur jaune pâle et son spectre d'absorption a trois pics bien définis mais à des longueurs d'onde beaucoup plus courtes (378, 400 et 425 nm) [14].

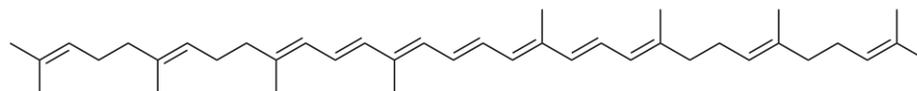


Figure III.4.4 : Structure chimique du ζ-Carotène (*jaune pâle*)

- **Le lycopène** : C'est un CAR acyclique de couleur rouge. Il est parmi les CARs les plus abondants dans le sang et dans certains tissus humains. Le lycopène, avec 11 doubles liaisons conjuguées, absorbe à des longueurs d'onde élevées (444, 470 et 502 nm) [15].

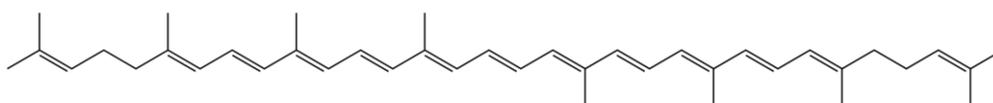


Figure III.4.5 : Structure chimique du lycopène (*rouge*)

5. Activité antiradicalaire :

L'activité antiradicalaire est exprimée par la capacité d'une molécule à neutraliser les radicaux libres soit en donnant ou en acceptant des électrons [16]. L'activité antiradicalaire prévient les dommages liés aux radicaux libres, soit par l'oxydation, ou par la réduction de ces espèces réactives.

Pour comparer la capacité antiradicalaire de différentes molécules, il est important d'étudier le processus de transfert d'électrons pour chaque système. Dans le mécanisme SET (*single electron transfer*), les piègeurs des radicaux libres pourraient agir soit comme antioxydant en donnant les électrons aux radicaux libres soit comme un anti-réducteur en acceptant des électrons de la part des radicaux libres.

Le caractère donneur d'électrons de l'antioxydant est rationalisé par l'énergie d'ionisation (I) et le caractère accepteur de l'anti-réducteur est déterminé par l'affinité électronique (A).

L'énergie d'ionisation I, qui représente l'énergie nécessaire pour arracher un électron, est calculée comme la différence d'énergie entre le cation radicalaire et la molécule neutre.



$$\text{I} = \text{E}(\text{CAR}^{+\bullet}) - \text{E}(\text{CAR}) \quad (1b)$$

L'affinité électronique A, qui représente le gain d'énergie lorsque la molécule capte un électron, est calculée comme la différence d'énergie entre la molécule neutre et l'anion radicalaire).



$$\text{A} = \text{E}(\text{CAR}) - \text{E}(\text{CAR}^{-\bullet}) \quad (2b)$$

Où CAR, CAR⁺ et CAR⁻ représentent la molécule neutre, le cation radicalaire et l'anion radicalaire, respectivement.

Remarque :

Il existe trois méthodes pour le calcul des énergies d'ionisation (I) et des affinités électroniques (A) [17, 18] :

- **Méthode 1 (Approximation adiabatique) :**

Dans cette méthode, les énergies électroniques des espèces neutre $E(g)$, le cation radicalaire $E(g^{+\bullet})$ et l'anion radicalaire $E(g^{-\bullet})$, sont calculées à partir des géométries optimisées de chaque espèce. Cette méthode tient en compte la relaxation de la géométrie de l'anion et du cation radicalaire après le processus du transfert d'électron (**Schéma III.4.1**).

$$I_{\text{Adia}} = E_{n-1}(g_{n-1}^{+\bullet}) - E_n(g_n) \quad (3)$$

$$A_{\text{Adia}} = E_n(g_n) - E_{n+1}(g_{n+1}^{-\bullet}) \quad (4)$$

- **Méthode 2 (Approximation verticale) :**

L'approximation verticale consiste à optimiser la géométrie de l'espèce neutre puis effectuer des calculs *single point* pour le cation radicalaire et l'anion radicalaire en maintenant la géométrie fixe (celle de l'espèce neutre).

$$I_{\text{Vert}} = E_{n-1}(g_n^{+\bullet}) - E_n(g_n) \quad (5)$$

$$A_{\text{Vert}} = E_n(g_n) - E_{n+1}(g_n^{-\bullet}) \quad (6)$$

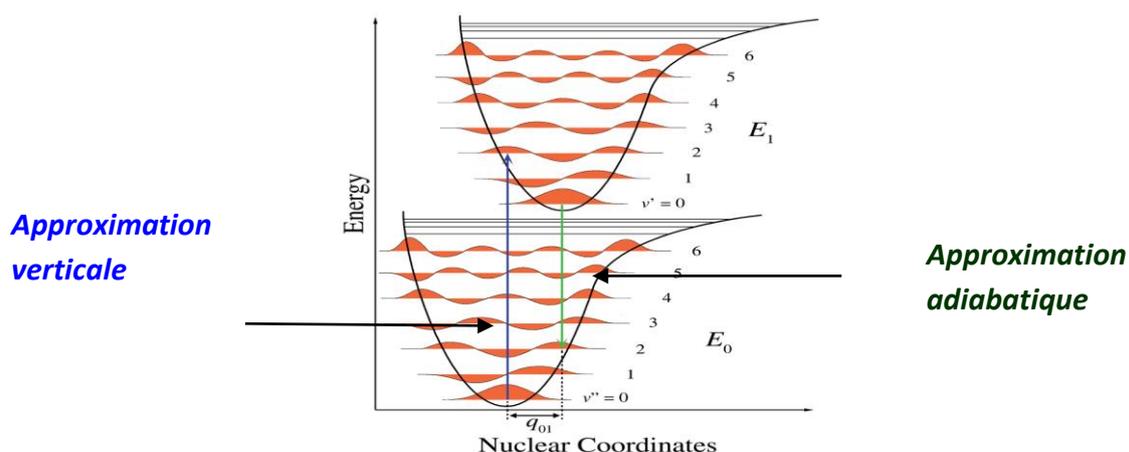


Schéma III.4.1 : Diagramme énergétique illustrant le principe de l'approximation adiabatique et verticale

- **Méthode 3 (théorème de Koopmans)**

La méthode basée sur le théorème de Koopmans est très simple et peu coûteuse en temps de calcul. Elle permet d'estimer l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique à partir d'un seul calcul sur le système neutre. Selon cette approximation,

L'énergie d'ionisation est égale à l'énergie de la HOMO au signe près.

$$I_{\text{Koop}} = -E_{\text{HOMO}} \quad (7)$$

Et l'affinité électronique est égale à l'énergie de la LUMO au signe près.

$$A_{\text{Koop}} = -E_{\text{LUMO}} \quad (8)$$

Dans le présent travail, deux modèles différents A et B ont été utilisés pour classer les trois systèmes étudiés suivant leur pouvoir antiradicalaire.

5.1. Modèle A:

Le modèle A est basé sur le calcul des indices du pouvoir électro-accepteur (ω^+) et du pouvoir électro-donneur (ω^-) proposé par Gázquez et al. en 2007 [19].

$$\omega^+ = \frac{(I+3A)^2}{16(I-A)} \quad (9)$$

$$\omega^- = \frac{(3I+A)^2}{16(I-A)} \quad (10)$$

I étant l'énergie d'ionisation de la molécule et A est son affinité électronique.

Les composés qui ont des valeurs élevées de ω^+ ont une grande capacité d'accepter les électrons ; alors que les composés avec des valeurs élevées de ω^- ont une grande capacité de donner les électrons.

Dans le présent travail, nous avons proposé un nouvel indice nommé DAP (*Donor-acceptor power*) pour exprimer le caractère antiradicalaire des caroténoïdes. Cet indice est défini par la somme du pouvoir électrodonneur ω^- et électro-accepteur ω^+ .

$$DAP = \omega^+ + \omega^- \quad (11)$$

Un bon antiradicalaire est un système caractérisé par une grande valeur de l'indice DAP ; c'est-à-dire une grande capacité d'accepter et de donner les électrons. En d'autres termes, un bon antiradicalaire devrait être un bon accepteur et en même temps un bon donneur d'électrons.

5.2. Modèle B:

Le modèle B est basé sur le calcul des indices globaux de réactivité, en l'occurrence, l'indice d'électrophilie globale (ω) proposé par Parr et al. en 1999 [20] qui est défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge, et l'indice de nucléophilie globale (N) proposé par Domingo et al. en 2008 [21]. Ces indices sont définis comme suit :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (12)$$

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{CAR})} - \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (13)$$

μ : C'est le potentiel chimique électronique de la molécule et il est calculé comme suit :

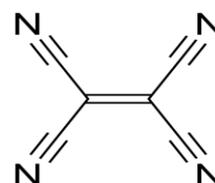
$$\mu = -\frac{I + A}{2}$$

η : C'est la dureté chimique qui exprime la résistance de la molécule au transfert d'électrons et elle est calculée par la formule suivante :

$$\eta = I - A$$

$\varepsilon_{\text{HOMO}(\text{CAR})}$: C'est l'énergie HOMO du caroténoïde CAR

$\varepsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})}$: C'est l'énergie HOMO du système de référence TCE (tetracyanoéthylène) qui possède l'énergie HOMO la plus basse pour les systèmes insaturés.



Dans le présent travail, nous avons proposé un nouvel indice nommé NEP (*nucleophilic-electrophilic power*) pour exprimer le caractère antiradicalaire des

caroténoïdes. Cet indice est défini par la somme des indices de nucléophilie N et d'électrophilie ω .

$$NEP = \omega + N \quad (14)$$

Un bon antiradicalaire est un système caractérisé par une grande valeur de l'indice NEP ; c'est-à-dire une grande capacité d'accepter et de donner les électrons. En d'autres termes, un bon antiradicalaire devrait être un bon électrophile et en même temps un bon nucléophile.

6. Résultats et discussion

L'optimisation des géométries des trois caroténoïdes a été effectuée au niveau DFT/M06-2X/6-31+G(d,p) en phase gazeuse en utilisant le programme Gaussian 09 [22].

6.1. Calcul des énergies d'ionisation et des affinités électroniques

L'énergie d'ionisation (I) et l'affinité électronique (A) en phase gazeuse pour les trois caroténoïdes ont été calculées avec les méthodes 1-3 et sont données dans le tableau III.4.1.

Tableau III.4.1. Energies d'ionisation et affinités électroniques (en eV) calculées avec les méthodes 1-3

CAR	Valeurs expérimentales		Valeurs calculées					
	I_{exp}	A_{exp}	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3			
<i>Phytoène</i>	$7,00 \pm 0,10$	/	I_{Koop} 6,31	I_{Adia} 6,67	I_{vert} 6,92	A_{Koop} 0,04	A_{Adia} -0,38	A_{vert} -0,70
<i>ζ-Carotène</i>	$6,46 \pm 0,10$	/	5,72	5,89	6,15	1,06	0,87	0,6
<i>Lycopène</i>	$6,32 \pm 0,13$	0,97	5,53	5,59	5,87	1,43	1,36	1,08

On remarque que les méthodes 1-3 donnent les mêmes tendances. Cependant, pour le reste des calculs, nous avons opté pour la méthode 2 (approximation verticale) car les valeurs calculées avec cette méthode sont les plus proches aux valeurs expérimentales.

6.2. Calcul des indices globaux de réactivité (modèles A et B)

Les indices globaux de réactivité calculés avec le modèle A (indices ω^+ , ω^- et DAP) et le modèle B (indices N, ω et NEP) sont récapitulés dans le tableau III.4.2.

Tableau III.4.2. Indices globaux de réactivité (en eV) calculés avec les modèles A et B

Système	Modèle A			Modèle B		
	ω^+	ω^-	DAP	ω	N	NEP
<i>Phytoène</i>	0,19	3,30	3.49	0,80	4,28	5,09
<i>ζ-Carotène</i>	0,71	4,08	4.79	1,23	4,88	6,11
<i>Lycopène</i>	1,08	4,55	5.63	1,47	5,06	6,54

Les trois systèmes caroténoïdes seront classés

- ✓ Selon leur pouvoir électro-donneur ω^- et pouvoir nucléophile N
- ✓ Selon leur pouvoir électro-accepteur ω^+ et pouvoir électrophile ω
- ✓ Selon leur pouvoir antiradicalaire (pouvoir donneur-accepteur **DAP**, pouvoir nucléophile-électrophile **NEP**)

6.2.1. Classement selon le pouvoir électro-donneur ω^- et pouvoir nucléophile N

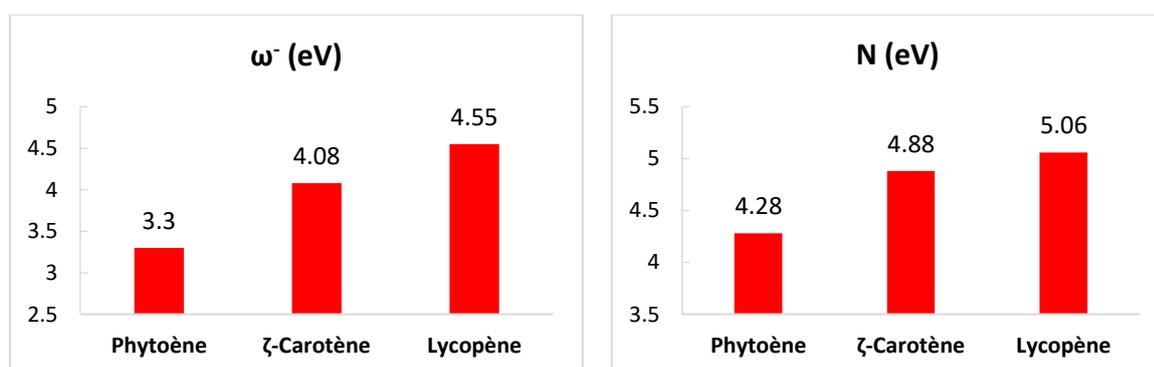


Schéma III.4.2. Histogrammes des indices ω^- , N pour les trois systèmes caroténoïdes

Classement selon ω^- : Phytoène < ζ-Carotène < lycopène

Classement selon N : Phytoène < ζ-Carotène < lycopène

6.2.2. Classement selon le pouvoir électro-accepteur ω^+ et le pouvoir électrophile ω

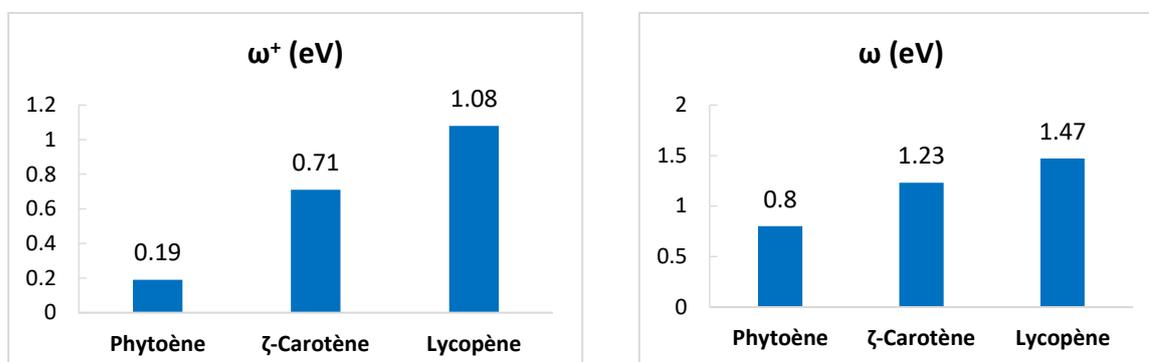


Schéma III.4.3. Histogrammes des indices ω^+ , ω pour les trois systèmes caroténoïdes

Classement selon ω^+ : Phytoène < ζ -Carotène < lycopène

Classement selon ω : Phytoène < ζ -Carotène < lycopène

6.2.3. Classement selon le pouvoir antiradicalaire (pouvoir donneur-accepteur DAP, pouvoir nucléophile-électrophile NEP)

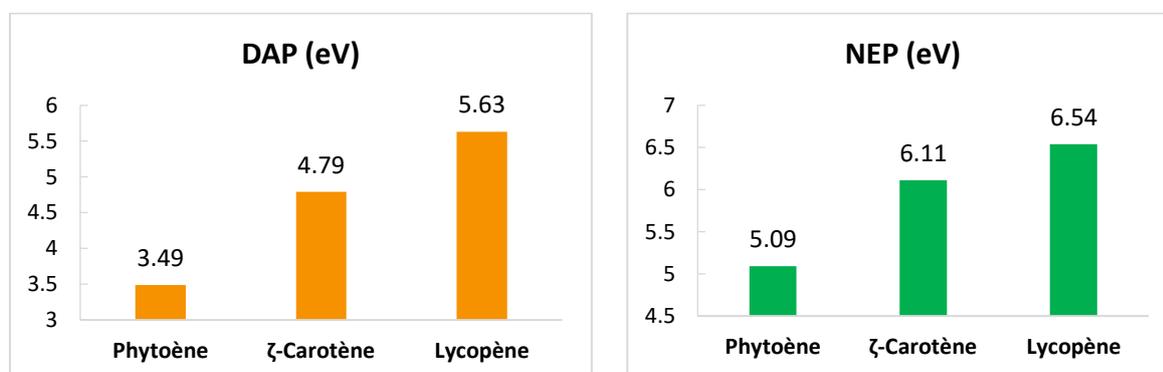


Schéma III.4.4. Histogrammes des indices DAP, NEP pour les trois systèmes caroténoïdes

Classement selon DAP : Phytoène < ζ -Carotène < lycopène

Classement selon NEP : Phytoène < ζ -Carotène < lycopène

A partir des résultats obtenus des deux modèles A et B, on remarque que :

- ✓ Le phytoène qui est le composé incolore de la série, possède les valeurs les plus faibles des indices du pouvoir électrodonneur ω^- , de nucléophilie N, du pouvoir électro-accepteur ω^+ et d'électrophilie ω . Cela indique que ce composé est prédit comme un mauvais donneur et un mauvais accepteur d'électrons. De plus, le phytoène possède les plus faibles valeurs des indices DAP et NEP montrant qu'il a le pouvoir antiradicalaire le plus faible de la série.
- ✓ Le ζ -Carotène, qui est un composé de couleur jaune pâle possède des valeurs modérées des indices ω^- et N, des indices ω^+ , ω et des indices DAP, NEP. Par conséquent, ce composé est prédit comme un antiradicalaire modéré.
- ✓ Le lycopène de couleur rouge possède les valeurs les plus élevées des indices ω^- et N, des indices ω^+ , ω et des indices DAP, NEP. De ce fait, ce composé est prédit comme le meilleur donneur, le meilleur accepteur d'électrons et par conséquent le meilleur antiradicalaire de la série étudiée.

7. Conclusion :

Les deux modèles A et B, basés sur le calcul des indices globaux de réactivité, indiquent clairement que l'activité antiradicalaire des caroténoïdes est fortement liée à leurs structures moléculaires et à leurs couleurs (nombre des doubles liaisons conjuguées). En effet, nous avons justifié par les calculs que le lycopène (caroténoïde de couleur rouge) possède des propriétés antioxydantes, antiréductrices et antiradicalaires plus puissantes que les caroténoïdes de couleur jaune (le ζ -Carotène) ou incolore (le phytoène). Ces résultats sont en parfait accord avec les constatations expérimentales qui stipulent que les pigments rouges sont généralement de meilleurs anti-radicalaires en comparant avec les pigments jaunes ou incolores.

Références bibliographiques:

- [1] Maoka, T. Carotenoids as Natural Functional Pigments. *J Nat Med*, **2020**, 74 (1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>.
- [2] Phan-Thi, H. Utilisation des caroténoïdes naturels de *Momordica cochinchinensis* (gac) comme composés santé: extraction et bioactivité en fonction de l'origine et du procédé. 182.
- [3] Hammond, B. R.; Renzi, L. M. Carotenoids. *Advances in Nutrition*, **2013**, 4 (4), 474–476. <https://doi.org/10.3945/an.113.004028>.
- [4] Maoka, T. Recent Progress in Structural Studies of Carotenoids in Animals and Plants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2009**, 483 (2), 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.019>.
- [5] Britton, G. Structure and Properties of Carotenoids in Relation to Function. *The FASEB Journal*, **1995**, 9 (15), 1551–1558. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.15.8529834>.
- [6] Zumbunn, A.; Uebelhart, P.; Eugster, C. H. HPLC von Carotinen mit β -Endgruppen und (Z)-Konfiguration an terminalen konjugierten Doppelbindungen; Isolierung von (5Z)-Lycopin aus Tomaten. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68 (6), 1540–1542. <https://doi.org/10.1002/hlca.19850680605>.
- [7] Failla, M. L.; Chitchumroonchokchai, C.; Ishida, B. K. In Vitro Micellarization and Intestinal Cell Uptake of Cis Isomers of Lycopene Exceed Those of All-Trans Lycopene. *The Journal of Nutrition*, **2008**, 138 (3), 482–486. <https://doi.org/10.1093/jn/138.3.482>.
- [8] Hueber, A.; Rosentreter, A.; Severin, M. Canthaxanthin Retinopathy: Long-Term Observations. *Ophthalmic Res*, **2011**, 46 (2), 103–106. <https://doi.org/10.1159/000323813>.
- [9] van het Hof, K. H.; West, C. E.; Weststrate, J. A.; Hautvast, J. G. A. J. Dietary Factors That Affect the Bioavailability of Carotenoids. *The Journal of Nutrition*, **2000**, 130 (3), 503–506. <https://doi.org/10.1093/jn/130.3.503>.
- [10] Mueller, L.; Boehm, V. Antioxidant Activity of β -Carotene Compounds in Different in Vitro Assays. *Molecules*, **2011**, 16 (2), 1055–1069. <https://doi.org/10.3390/molecules16021055>.
- [11] Fiedor, J.; Burda, K. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients*, **2014**, 6 (2), 466–488. <https://doi.org/10.3390/nu6020466>.
- [12] Krinsky, N. I.; Johnson, E. J. Carotenoid Actions and Their Relation to Health and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, **2005**, 26 (6), 459–516. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001>.
- [13] Miras-Moreno, B.; Pedreño, M. Á.; Romero, L. A. Bioactivity and Bioavailability of Phytoene and Strategies to Improve Its Production. *Phytochem Rev*, **2019**, 18 (2), 359–376. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9597-6>.
- [14] Chen, Y.; Li, J.; Fan, K.; Du, Y.; Ren, Z.; Xu, J.; Zheng, J.; Liu, Y.; Fu, J.; Ren, D.; et al. Mutations in the Maize Zeta-Carotene Desaturase Gene Lead to Viviparous Kernel. *PLoS ONE*, **2017**, 12 (3), e0174270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174270>.
- [15] Martínez, A.; Melendez-Martínez, A. J. Lycopene, Oxidative Cleavage Derivatives and Antiradical Activity. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2016**, 1077, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.11.001>.
- [16] Monego, D. L.; da Rosa, M. B.; do Nascimento, P. C. Applications of Computational Chemistry to the Study of the Antiradical Activity of Carotenoids: A Review. *Food Chemistry*, **2017**, 217, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.08.073>.

- [17] Galano, A. Relative Antioxidant Efficiency of a Large Series of Carotenoids in Terms of One Electron Transfer Reactions. *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111* (44), 12898–12908. <https://doi.org/10.1021/jp074358u>.
- [18] Petrushenko, I. K. DFT Study on Adiabatic and Vertical Ionization Potentials of Graphene Sheets. *Advances in Materials Science and Engineering*, **2015**, *2015*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/262513>.
- [19] Gázquez, J. L.; Cedillo, A.; Vela, A. Electrodonating and Electroaccepting Powers. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111* (10), 1966–1970. <https://doi.org/10.1021/jp065459f>.
- [20] Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121* (9), 1922–1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>.
- [21] Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (12), 4615–4624. <https://doi.org/10.1021/jo800572a>.
- [22] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. Gaussian 09, Revision A.02.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de l'activité antioxydante et antiradicalaire de plusieurs séries de composés curcuminoïdes et caroténoïdes afin de rationaliser les données expérimentales disponibles et prédire *in silico* des dérivés plus puissants que ceux connus expérimentalement. Les calculs ont été accomplis en phase gazeuse et dans les solvants non polaires (éthanoate de pentyle) pour simuler le milieu lipidique et dans les solvants polaires (éthanol et eau) pour modéliser le milieu aqueux (sérum sanguin). Les calculs ont été effectués en utilisant les méthodes M05-2X/6-31+G(d,p) et M06-2X/6-311+G(d,p) et le modèle de solvation SMD implémentés dans le programme Gaussian 09.

Dans la 1^{ère} application, nous avons effectué une optimisation des géométries des quatre conformères de la curcumine les plus connus dans la littérature en utilisant la méthode M05-2X/6-31+G(d,p). Le conformère le plus prépondérant a été mis en évidence en calculant les énergies libres relatives ainsi que les populations de Maxwell-Boltzmann des quatre conformères. Par la suite, nous avons étudié l'équilibre céto-énolique pour le conformère le plus stable et les résultats obtenus montrent que la forme énolique est la forme la plus prédominante dans les milieux polaires et non polaires. Par ailleurs, quatre mécanismes de l'activité antioxydante de la curcumine ont été étudiés et analysés:

- HAT (transfert d'atome d'hydrogène)
- SET-PT (Transfert d'un seul électron suivi par le transfert du proton)
- RAF (Formation d'adduit radicalaire)
- SPLET (Perte du proton suivie du transfert d'électron)

Les résultats obtenus indiquent que le mécanisme SPLET est à écarter étant donné que la déprotonation (première étape du mécanisme SPLET) n'est pas favorisée thermodynamiquement à pH physiologique. Les résultats obtenus montrent également que la curcumine peut piéger le radical hydroxyle HO[•] suivant les deux mécanismes HAT et RAF dans les milieux polaires et non polaires et elle est capable de neutraliser le radical [•]NO₂ suivant le mécanisme HAT dans le milieu le milieu aqueux uniquement.

Dans la 2^{ème} application, nous avons étudié l'activité de piégeage radicalaire d'une série de quatre acides hydroxy-cinnamiques HCA (acide caféique CA, acide férulique FA, acide sinapique SA, acide para-coumarique *p*-CA) en phase gazeuse et dans les solvants

Conclusion Générale

polaires (éthanol, eau) et non polaires (éthanoate de pentyle). L'étude théorique a été effectuée au niveau M05-2X/6-31+G(d,p) afin de :

- i) rationaliser le classement du pouvoir antioxydant obtenu expérimentalement (CA > SA > FA > *p*-CA) dans une solution éthanolique de DPPH.
- ii) d'analyser l'effet de la polarité des solvants sur l'activité des dérivés HCA.
- iii) d'analyser l'effet de substituants électro-accepteur (HCA5) et électrodonneurs (HCA6, HCA7) en position ortho afin de concevoir de nouveaux dérivés plus puissants que ceux connus expérimentalement.

Les résultats obtenus nous ont donné les classements suivants:

HCA7 < HCA6 < CA < FA < SA < *p*-CA < HCA5 (en phase gazeuse)

HCA7 < HCA6 < CA < FA < SA < *p*-CA < HCA5 (dans l'éthanoate de pentyle)

HCA7 < HCA6 < CA < SA < FA < *p*-CA < HCA5 (dans l'éthanol)

HCA7 < HCA6 < CA < SA < FA < *p*-CA < HCA5 (dans l'eau)

Par conséquent, l'acide caféique CA est prédit comme le meilleur piègeur de radicaux libres en comparant avec les autres dérivés (*p*-CA, FA, SA). Ces résultats sont en accord avec les données expérimentales. Par ailleurs, le composé conçu HCA7 est prédit comme le dérivé HCA le plus puissant et mérite d'être testé *in vitro*.

Dans la 3ème application, nous avons effectué une étude théorique des aspects thermodynamique et cinétique des réactions des dérivés de la déhydrozingérone (DHZ0, DHZ1, DHZ2, DHZ3) avec le radical hydroperoxyde HOO• en milieu lipidique et aqueux. L'aspect thermodynamique de ces réactions a été analysé par le calcul des énergies libres de réaction ΔG_r . L'étude cinétique et le calcul des constantes de vitesse ont été limités pour les processus exergoniques favorisés thermodynamiquement. On note que l'optimisation de la géométrie du déhydrozingérone a été faite au niveau M06-2X/6-311+G(d,) en utilisant les structures cristallines (RX) comme géométries initiales. Les quatre mécanismes HAT, SPLET, SET-PT et RAF ont été étudiés et analysés. Le mécanisme SPLET a été écarté car les proportions des espèces anioniques sont négligeables au pH physiologique 7,4. Les résultats des paramètres thermodynamiques et cinétiques montrent que le composé conçu DHZ3 (R=NMe₂) est prédit comme un très bon candidat pour le piégeage du radical hydroperoxyde HOO• dans les milieux lipidique et aqueux.

Conclusion Générale

Dans la 4ème application, nous avons étudié l'activité antiradicalaire de trois caroténoïdes (le phytoène qui est incolore, le ζ -Carotène de couleur jaune pâle et le lycopène de couleur rouge). Cette activité a été élucidée en analysant le mécanisme du transfert d'électrons (SET) et en utilisant deux modèles :

- Le modèle A basé sur le calcul des indices du pouvoir électrodonneur ω^- et du pouvoir électro-accepteur ω^+ et l'indice DAP (*Donor-acceptor power*) proposé dans ce travail.
- Le modèle B basé sur le calcul des indices de la nucléophilie globale N et l'indice de l'électrophilie globale ω et l'indice NEP (*nucleophilic-electrophilic power*) proposé dans ce travail.

Les résultats obtenus montrent avec ces deux modèles nous a donné le classement suivant du pouvoir antiradicalaire :

Phytoène (incolore) < ζ -Carotène (jaune) < Lycopène (rouge)

En effet, le phytoène (caroténoïde incolore) est prédit comme un mauvais donneur et un mauvais accepteur d'électrons ; alors que le lycopène (caroténoïde de couleur rouge) est prédit comme un bon donneur et un bon accepteur d'électrons et par conséquent un bon antiradicalaire. Ces résultats sont en parfait accord avec les constatations expérimentales qui stipulent que les pigments rouges sont généralement de meilleurs antiradicalaires en comparant avec les pigments jaunes ou incolores.

Comme perspectives possibles à ce travail, nous envisageons :

- i) d'étudier l'activité antioxydante et antiradicalaire des autres composés des familles des curcuminoïdes et des caroténoïdes.
- ii) d'utiliser les méthodes hybrides QM/MM et QM/QM pour l'étude de l'activité antioxydante des composés phénoliques stériquement encombrés.
- iii) d'utiliser les méthodes de *docking* (amarrage) moléculaire pour l'étude de l'activité antioxydante des composés phénoliques et polyphénoliques.

المخلص

- يتعلق العمل المقدم في هذه الأطروحة بدراسة نظرية SMD // M05-2X / M06-2X لنشاط مضادات الأكسدة والجنور الحرة لجزيئات الكركمينويد والكاروتينويد.
- 1- دراسة إمكانية محاصرة جذور الأكسجين والنيتروجين الحرة بواسطة الكركمين في الوسط الدهني والمائي.
 - 2- دراسة الفعالية المضادة للأكسدة لسلسلة أحماض الهيدروكسيسيناميك في المذيبات القطبية وغير القطبية.
 - 3- دراسة نظرية للكمياء الحرارية وحركية التفاعلات بين مشتقات الديهيدروزنجرون وجذر الهيدروكسيل في الوسط المائي والدهني.
 - 4- دراسة النشاط المضاد للجنور الحرة للأنظمة الكاروتينية باستخدام مؤشرات التفاعل النظرية (القدرة الالكتروفيلية/ القدرة النيكليوفيلية / القدرة المضادة للجنور الحرة).

الكلمات المفتاحية: النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للجنور الحرة، HAT، RAF، SET-PT، SPLET، مؤشرات التفاعل.

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse porte sur étude théorique SMD//M05-2X/M06-2X de l'activité antioxydante et antiradicalaire des molécules curcuminoïdes et caroténoïdes.

- 1- Étude de la possibilité de piégeage des radicaux libres oxygénés et azotés par la curcumine en milieux lipidique et aqueux
- 2- Étude de l'activité antioxydante d'une série d'acides hydroxy-cinnamiques vis-à-vis du radical DPPH dans les solvants polaires et non polaires.
3. Etude théorique de la thermochimie et la cinétique des réactions entre les dérivés de la déhydrozingérone et le radical hydroperoxyde HOO^{*} en milieux aqueux et lipidique.
- 4- Etude de l'activité antiradicalaire des systèmes caroténoïdes à l'aide des indices globaux de réactivité (électrophilie/nucléophilie/pouvoir anti-radicalaire).

Mots-clés: activité antioxydante, activité antiradicalaire, HAT, SPLET, SET-PT, RAF, descripteurs thermochimiques, indices globaux de réactivité .

Abstract

The work presented in this thesis concerns a theoretical study SMD//M05-2X/M06-2X of the antioxidant and antiradical activity of curcuminoid and carotenoid molecules.

- 1- Study of the scavenging possibility of oxygen and nitrogen free radicals by curcumin in lipid and aqueous media.
- 2- Study of the antioxidant activity of hydroxycinnamic acids toward the DPPH radical in polar and non-polar solvents.
3. Theoretical study of the thermochemistry and kinetics of reactions between dehydrozingerone derivatives and the hydroperoxyl radical HOO^{*} in aqueous and lipid media.
- 4- Study of the antiradical activity of carotenoid systems using global reactivity indices (electrophilicity / nucleophilicity / antiradical power).

Keywords: antioxidant activity, antiradical activity, HAT, SPLET, SET-PT, RAF, thermochemical descriptors, global reactivity indices.