

RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN

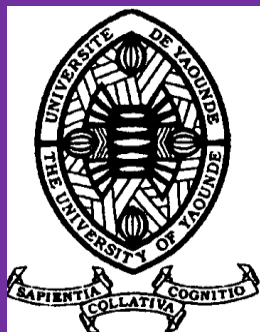
Paix-Travail-Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

FACULTÉ DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GÉOSCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE
INORGANIQUE



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace-Work-Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDÉ I

FACULTY OF SCIENCE

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCES, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

DEPARTMENT OF INORGANIC
CHEMISTRY

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE APPLIQUÉE

APPLIED PHYSICAL AND ANALYTICAL CHEMISTRY LABORATORY

ÉTUDE THÉORIQUE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DE L'ACIDE CINNAMIQUE ET SES DÉRIVÉS

Mémoire rédigé en vue de l'obtention du diplôme de Master.

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie Théorique



Par :

TCHUISSEU NGALEU Sariette Dora

Matricule : 18I2171

Licenciée en Chimie

Sous la direction de :

PATOUOSSA Issofa

Chargé de Cours

Année 2024

RÉPUBLIQUE DU CAMEROUN

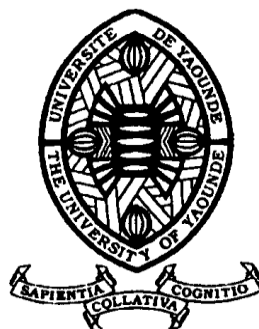
Paix-Travail-Patrie

UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I

FACULTÉ DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GÉOSCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE
INORGANIQUE



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace-Work-Fatherland

UNIVERSITY OF YAOUNDÉ I

FACULTY OF SCIENCE

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCES, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

DEPARTMENT OF INORGANIC
CHEMISTRY

LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET ANALYTIQUE APPLIQUÉE

APPLIED PHYSICAL AND ANALYTICAL CHEMISTRY LABORATORY

ÉTUDE THÉORIQUE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DE L'ACIDE CINNAMIQUE ET SES DÉRIVÉS

Mémoire rédigé en vue de l'obtention du diplôme de Master.

Spécialité : Chimie Inorganique

Option : Chimie Théorique

Par :

TCHUISSEU NGALEU Sariette Dora

Matricule : 18I2171

Licenciée en Chimie

Sous la direction de :

PATOUOSSA Isofa

Chargé de Cours

Année 2024

DÉDICACE

À

*La mémoire de mon feu père, Monsieur NGALEU
NGAMALEU Dieu ne dort.*

REMERCIEMENTS

Ce travail, a été réalisé au sein de l'Unité de Recherche de Chimie Théorique du Laboratoire de Chimie-Physique et Analytique Appliquée de l'Université de Yaoundé I. Plusieurs personnes ont contribué à sa réalisation.

- Tout d'abord, je tiens à remercier mon superviseur Dr. PATOUOSSA Isofa, Chargé de Cours à l'Université de Yaoundé I, pour son encadrement, sa rigueur scientifique, ses critiques, ses remarques et surtout pour ses orientations dans la réalisation de ce travail ;
- J'exprime ma gratitude à tous les membres du jury, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'examiner ce travail malgré leurs multiples occupations ;
- Je remercie vivement le Chef de Département de Chimie Inorganique Pr. NDI Julius Nsami et tous les enseignants des Départements de Chimie Inorganique et Organique pour leur contribution à ma formation scientifique ;
- Ma reconnaissance va également à l'endroit de Dr. NJABON NJANKWA Eric, pour ses conseils et encouragements ;
- Je remercie chaleureusement M. KABUYAYA Bienfait Isamura, Doctorant à l'Université de Manchester et M. EPEE NDONGUE Jules César, Doctorant à la Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg pour l'aide précieuse et leur disponibilité permanente pendant les calculs quantiques inhérents à ce travail ;
- Je remercie tous nos aînés de l'Unité de Recherche de Chimie Théorique du Laboratoire de Chimie-Physique et Analytique Appliquée de l'Université de Yaoundé I, pour l'aide apportée lors de la réalisation de ce travail. J'associe dans la même pensée, nos camarades de promotion à l'instar de KAPCHE SIMO Gabriel Claude et BADOANA BOYOMO Junior Ulrich, pour l'harmonie et la collaboration scientifique qui ont toujours animé nos relations ;
- Ma reconnaissance va à l'endroit de ma maman Mme NGALEU, qui n'a jamais cessé de croire aux vertus de l'éducation et qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même malgré les circonstances difficiles.
- À ma famille et à mes amis, je leur adresse mes sincères remerciements pour leurs encouragements et leurs soutiens multiformes ;
- Enfin, à tous ceux qui, de prêt ou de loin ont contribué à l'élaboration et à la confection de ce mémoire, je leur adresse ma profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE.....	i
REMERCIEMENTS.....	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES FIGURES	vii
RÉSUMÉ.....	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
I-1- Généralités sur les antioxydants	3
I-1-1- Classification des antioxydants	3
I-1-2- Rôle des antioxydants	7
I-1-3- Modes d'action des antioxydants.....	9
I-1-4- Radicaux libres.....	10
I-2- Fondements théoriques.....	14
I-2-1- Équation de Schrödinger.....	14
I-2-2- Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	16
I-2-3- Différentes approximation utilisées en DFT	20
I-2-4- Étude de l'activité antioxydante par la DFT	21
I-2-5- Indice de réactivité de la DFT conceptuelle	23
CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	26
II-1- Matériels.....	26
II-1-1- Choix du logiciel Gaussian.....	26
II-1-2- Choix du logiciel UCA-FUKUI	27
II-2- Méthodologie et détail de calcul	27
CHAPITRE III- RÉSULTATS ET DISCUSSION	29
III-1- Géométrie et aromaticité locale	29
III-2- Mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer)	30
III-3- Mécanisme SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer).....	33
III-4- Mécanisme SET-PT (Setpwise Electron Transfer Proton Transfer)	35

III-5- Mécanisme thermodynamiquement préféré.....	37
III-6- Réactivité	38
III-6-1- Orbitales moléculaires frontières	38
III-6-2- Indices globaux de réactivité.....	40
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	46
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

ACaf :	Acide caféique
ACin :	Acide cinnamique
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AFer :	Acide férulique
AM1 :	Austin Model 1
Ao-coum :	Acide o-coumarique
Ap-coum :	Acide p-coumarique
ARN :	Acide Ribonucléique
ASin :	Acide sinapique
B3LYP :	Becke 3-parameter Lee-Yang-Parr
BDE :	Bond Dissociation Enthalpy
BHA :	Butyle Hydroxy Anisole
BHT :	Butyle Hydroxy Toluène
EDTA :	EthylènediamineTetraacétique
ERA :	Espèces Réactives de l'Azote
ERO :	Espèces Réactives de l'Oxygène
ETE :	ElectronTransfer Enthalpy
HAT :	Hydrogen Atom Transfer
HOMA:	Harmonic Oscillator Model of Aromatic
HOMO :	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO :	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MPn :	Moller-Plesser d'ordre n
PA :	Proton Affinity
PDE :	Proton Dissociation Enthalpy
QSAR:	Quantitative Structure Activity Relationship
QSPR :	Quantitative Structure Property Relationship
SET-PT :	Setpwise Electron Transfer Proton Transfer
SPLET :	Sequential Proton Loss Electron Transfer
STO :	Slater Type Orbital
UV :	Ultra-violet
VIH :	Virus de l'immunodéficience humain

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Enthalpie de dissociation des liaisons O-H (BDE en kcal/mol) des molécules étudiées en fonction du milieu.	31
Tableau II : Valeurs des HOMA du cycle benzénique des molécules étudiées et des radicaux dérivés en phase gazeuse.....	32
Tableau III : Affinité protonique (PA) et enthalpie de transfert d'électron (ETE) des molécules étudiées en fonction du milieu, en kcal/mol	35
Tableau IV : Potentiel d'ionisation (PI) et enthalpie de dissociation du proton (PDE) des molécules étudiées en fonction du milieu, en kcal/mol.	37

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure générale des dérivés de l'acide cinnamique.....	4
Figure 2 : Structure de base des flavonoïdes	5
Figure 3 : Schéma regroupant les mécanismes thermodynamiques.....	22
Figure 4 : Structures optimisées des systèmes étudiés et les longueurs des liaisons O-H et C=O en Å.	30
Figure 5 : Orbitales moléculaires frontières (FMO) des systèmes étudiés et leurs énergies calculées en fonction du milieu.....	39
Figure 6 : Indices globaux de réactivité calculés (en eV) en fonction du milieu.....	42

RÉSUMÉ

Ce travail rapporte une étude computationnelle de l'activité antioxydante de l'acide cinnamique (ACin) et ses dérivés à l'instar des acides caféique (ACaf), férulique (AFer), o-coumarique (Ao-coum), p-coumarique (Ap-coum) et sinapique (ASin). Sur la base d'une série de grandeurs thermodynamiques calculés au niveau de théorie M06-2X/6-311++G(d,p), nous avons développé une étude comparative concernant leur activité de piégeage des radicaux libres dans la phase gazeuse et les solvants polaires (eau et méthanol). Cette discussion nous a permis d'élucider à la fois le mécanisme le plus favorable du point de vue thermodynamique, permettant de décrire l'activité antioxydante de ces molécules et de donner l'ordre d'activité antioxydante des systèmes étudiés en fonction du milieu. A cet effet, il ressort que l'acide caféique et l'acide sinapique présentent une activité antioxydante plus élevée respectivement en milieu gazeux et solvants (eau et méthanol) selon la voie HAT (Hydrogen Atom Transfert), qui a été le mécanisme thermodynamiquement favorable. Cependant, les calculs liés au modèle d'oscillateur harmonique de l'aromaticité (HOMA) suggèrent que les radicaux issus de l'abstraction de H se stabilisent davantage au fur et à mesure que le cycle benzénique central perd en aromaticité structurelle. Par ailleurs, les indices globaux de réactivité varient dans les trois (03) environnements et sont de bons indicateurs de la réactivité globale de ces molécules envers les radicaux.

Mots clés : Activité antioxydante, radicaux libres, grandeurs thermodynamiques, aromaticité, indices globaux de réactivité.

ABSTRACT

The present work reports a computational study of the antioxidant activity of cinnamic acid (ACin) and its derivatives such as caffeic (ACaf), ferulic (AFer), o-coumaric (Ao-coum), p-coumaric (Ap-coum) and sinapic (ASin) acids. On the basis of a series of thermodynamic parameters calculated at the M06-2X/6-311++G(d,p) level of theoretical, we have developed a comparative study concerning their free radical scavenging activity in the gas phase and polar solutions (water and methanol). This discussion allowed us to elucidate both the most favorable mechanism from the thermodynamic point of view, allowing to describe the antioxidant activity of these molecules and to give the order of antioxidant activity of the systems studied according to the medium. For this purpose, it appears that caffeic acid and sinapic acid have a higher antioxidant activity respectively in gaseous and solvent medium (water and methanol) according to the HAT (Hydrogen Atom Transfer) pathway, which was the thermodynamically favorable mechanism. However, calculations related to the harmonic oscillator model of aromaticity (HOMA) suggest that radicals resulting from the abstraction of H stabilize more as the central benzene cycle loses structural aromaticity. Furthermore, the global reactivity indices vary in the three (03) environments and seem to be good indicators of the global reactivity of these molecules towards radicals.

Keywords: Antioxidant activity, free radicals, thermodynamic parameters, aromaticity, global reactivity indices.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION

Au fil des années, les antioxydants revêtent un grand intérêt dans les systèmes biologiques en luttant contre le stress oxydatif qui est à l'origine de plusieurs maladies telles que l'athérosclérose, le diabète, l'inflammation chronique, les troubles neurodégénératifs et certains types de cancer [1]. Un antioxydant est défini en science alimentaire comme une substance dans les aliments, qui diminue ou prévient de manière significative les effets néfastes des espèces réactives lorsqu'elle est présente à faible concentration par rapport à celle d'un substrat oxydable [1]. En effet, le corps humain produit de puissants antioxydants tels que l'acide α -lipoïque et le glutathion [2]. Cependant, ces antioxydants naturels n'étant pas à la hauteur des attentes, il est souvent recommandé de fournir régulièrement au corps des antioxydants d'origine externe ou synthétique.

De nos jours, les antioxydants sont largement utilisés dans différents domaines tels qu'en cosmétique, en médecine et également comme complément alimentaire. Ils sont naturellement présents dans les plantes, les animaux et les microorganismes ou ils peuvent être synthétisés par des moyens chimiques [3]. Les antioxydants synthétiques sont les plus utilisés tels que le BHT (Butyle Hydroxy Toluène) et le BHA (Butyle Hydroxy Anisole). Cependant, ces derniers se sont avérés toxiques [4]. De nouvelles recherches sont donc orientées vers la découverte de nouveaux antioxydants d'origine naturelle. C'est dans ce contexte qu'il nous a été proposé d'étudier l'activité antioxydante de l'acide cinnamique et ses dérivés. L'acide cinnamique est un composé naturel que l'on retrouve dans l'écorce du cannellier. Cet ingrédient est souvent utilisé en cosmétique pour ses propriétés antimicrobiennes et antioxydantes. Il peut aider à prévenir les infections cutanées et à protéger la peau contre les dommages causés par les radicaux libres. De plus, il possède une odeur agréable, ce qui en fait un ingrédient couramment utilisé dans les parfums et les produits de soins personnels [5]. L'acide cinnamique peut être utilisé dans les produits alimentaires et il a été approuvé par « Food and Drug Administration » comme saveur [5].

Ainsi, de nombreux travaux expérimentaux et théoriques ont documenté l'activité antioxydante des acides phénoliques. Nous pouvons citer par exemple en 2012, VeliKa et al qui ont étudié expérimentalement l'activité antioxydante de quatorze (14) dérivés de l'acide benzoïque contre le radical superoxyde par la méthode de Beauchamp-Fridovick [6]. Leur étude a révélé que les dérivés monohydroxybenzoïques disposaient le meilleur pouvoir antioxydant. Ils ont également remarqué que les molécules portant le groupe -OH en position ortho et para par rapport au groupe carboxylique présentent l'activité antioxydante la plus

élevée. La littérature apporte également une panoplie d'études théoriques qui ont contribué à dévoiler les propriétés antioxydantes et la sélectivité des sites de nombreux acides phénoliques. Par exemple, En 2012, Kalita et *al* ont excellemment étudié l'activité antioxydante des dérivés de l'acide gallique [1]. Leur travail a apporté des preuves théoriques incontestables que les descripteurs de réactivité dérivés de la théorie de la densité fonctionnelle conceptuelle peuvent être utilisés pour mieux comprendre la réactivité locale de ces antioxydants. Nous citons également la séparation homolytique et hétérolytique des groupes phénoliques -OH de l'acide gallique et ses anions carboxyliques en phase gazeuse et milieux solvants (eau et benzène) qui a été élucidée par Skorna et *al* (2016) en utilisant la fonctionnelle B3LYP combinée avec l'ensemble de base 6-311++G(d,p) [7]. Ces auteurs ont découvert que la déprotonation des groupes carboxyliques entraîne une augmentation de l'activité antioxydante dans tous les environnements

Cette étude, vise à comparer l'activité antioxydante de l'acide cinnamique et ses dérivés en milieux gazeux et solvants polaires (eau et méthanol). De ce fait, comment une étude théorique de l'activité antioxydante de l'acide cinnamique et ses dérivés en l'occurrence d'acide caféique, acide férulique, acide o-coumarique, acide p-coumarique et acide sinapique permettrait-elle de les classer en fonction de leur capacité à empêcher une oxydation ou à éliminer les radicaux libres chez les êtres humains ? Comment prédire le site le plus actif de chaque molécule ? Afin de répondre correctement à ces questions, nous allons tout d'abord présenter les connaissances nécessaires à la compréhension de cette étude ; ensuite nous présenterons les matériels et méthodes utilisées afin d'obtenir les géométries optimisées des six (06) antioxydants étudiés, par la suite nous allons faire un petit résumé sur ces géométries optimisées. Puis, leurs activités antioxydantes seront comparées sur la base des paramètres thermodynamiques issus des mécanismes HAT, SET-PT et SPLET. Nous examinerons en suite les données collectées pour postuler le mécanisme préféré du point de vue thermodynamique dans la phase gazeuse et milieu solvant polaire (eau et méthanol), ainsi que l'ordre le plus plausible de l'activité antioxydante dans chaque milieu. Nous allons également expliquer l'effet de l'abstraction de l'atome d'hydrogène sur l'aromaticité du cycle benzénique en termes de changement de longueur de liaison, en utilisant le modèle d'oscillateur harmonique d'aromatisation. Et en fin, nous allons discuter sur la réactivité de ces antioxydants envers les radicaux libres à l'aide des orbitales frontières et les indices globaux de réactivité.



REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I-1- Généralités sur les antioxydants

Les antioxydants sont des composés très divers qui regroupent des protéines à activité enzymatique (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) et non enzymatique (séquestrant des métaux) et des petites molécules liposolubles (vitamine E, β -carotène) ou hyposolubles (vitamine C, acide urique). Une définition large du terme antioxydant donnée par Barry Halliwell est « toute substance qui, présente à faible concentration comparée à celle du substrat oxydable, retarde ou prévient l'oxydation de ce substrat » [8]. En tant que complément alimentaire, un antioxydant est une molécule qui protège les aliments contre les réactions d'oxydations qui accélèrent leur vieillissement. Ceci est dû essentiellement à l'oxygène de l'air, la lumière, les traces de métaux et éventuellement certains enzymes.

I-1-1- Classification des antioxydants

Les antioxydants sont classés en trois catégories :

- Les caroténoïdes,
- Les polyphénols,
- Les vitamines et les oligo-éléments (sélénium, cuivre, manganèse et zinc).

I-1-1-1- Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments importants des plantes qui contiennent des doubles liaisons conjuguées. Leur activité antioxydante est due à la capacité de ces doubles liaisons à délocaliser les électrons non appariés, à éliminer l'oxygène singulet et à réagir avec les radicaux libres [9].

I-1-1-2- Les polyphénols

En ce qui concerne les polyphénols, ce sont des antioxydants les plus répandus dans notre alimentation et en particulier, les flavonoïdes. De nombreux travaux leur confèrent le rôle d'excellents piègeurs d'espèces réactives issues de l'oxygène et impliqués dans l'oxydation des lipides, des protéines et des nucléiques (ADN, ARN). Cette action, largement étudiée, est citée comme une clé pour la prévention des maladies chroniques directement liées avec le stress oxydatif telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies neurodégénératives et le vieillissement [10].

Les polyphénols les plus courants dans l'alimentation humaine sont les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins [11]. On les trouve aujourd'hui aussi bien dans les aliments courants type chocolat, vin, raisin, pomme, thé, divers légumes que dans les compléments alimentaires ou les cosmétiques où ils sont présents à l'état d'ingrédient isolé et utilisés pour leurs propriétés physiologiques. Ils sont également utilisés en agroalimentaire pour conserver, aromatiser ou colorer les aliments. Ils sont classés en plusieurs groupes :

➤ **Les acides phénoliques :**

On distingue deux principales classes d'acide phénolique : les dérivés d'acide benzoïque et les dérivés de l'acide cinnamique. La concentration de l'acide hydroxy benzoïque est généralement très faible chez les végétaux comestibles. Ces dérivés sont assez rares dans l'alimentation humaine par contre ceux d'acide hydroxy cinnamiques sont très présents [12]. Notre étude porte sur l'acide cinnamique et ses dérivés dont la structure générale se présente comme suit :

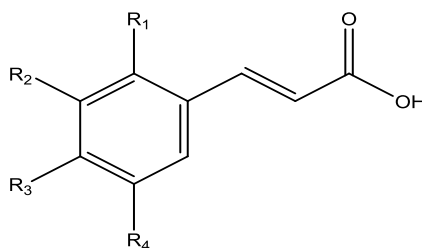


Figure 1 : Structure générale des dérivés de l'acide cinnamique.

R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H : acide cinnamique (non phénolique)

R₁ = OH, R₂ = R₃ = R₄ = H : acide o-coumarique

R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = OH : acide p-coumarique

R₁ = R₄ = H, R₂ = R₃ = OH : acide caféique

R₁ = R₄ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OH : acide férulique

R₁ = H, R₂ = R₄ = OCH₃, R₃ = OH : acide sinapique

Découvert et purifié par Peligot et Dumas en 1834, l'acide cinnamique est un acide organique qui se présente sous la forme d'une poudre blanche inodore avec une faible solubilité dans l'eau. Il est extrait de l'écorce de cannelier et est généralement utilisé comme additif alimentaire. Plusieurs études ont montré que l'acide cinnamique possède les propriétés antiseptiques, antifongique et antioxydantes. Dans notre travail, nous nous intéresserons uniquement sur ses propriétés antioxydantes.

➤ Les flavonoïdes :

Le mot flavonoïde est dérivé du mot latin « *flavus* » qui signifie jaune ; effectivement, de nombreux flavonoïdes sont de couleur jaune [13]. Ils se retrouvent parfois dans les plantes sous la forme aglycone. Mais la majorité des flavonoïdes représente une large classe de métabolites secondaires avec environ 5000 produits, qui sont identifiés à partir des plantes. Ces composés partagent un squelette à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitué de deux (02) cycles aromatiques (A, B). Le cycle A est un cycle benzénique fusionné avec un cycle à 6 chaines (cycle C) portant le cycle B, c'est-à-dire un phényle benzène en position 2 comme un substituant [13].

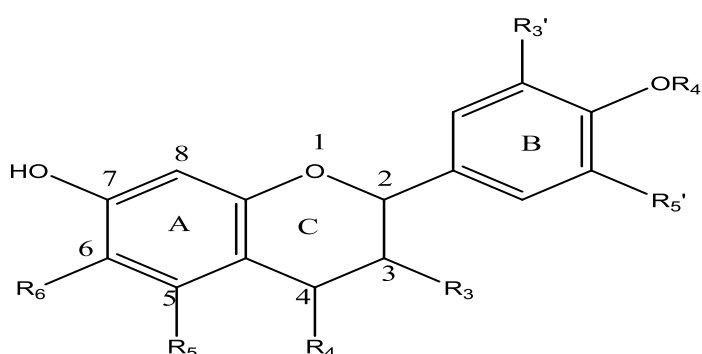


Figure 2 : Structure de base des flavonoïdes [14].

➤ Les tanins :

Ils sont très répandus dans le règne végétal, ils sont particulièrement abondants chez les conifères, les fagacées, les rosacées. Tous les organes végétaux peuvent en renfermer (l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits, les racines, les graines). Les tanins sont présents dans une variété de plantes utilisées dans l'alimentation notamment les céréales et les légumineuses et les fruits [15]. Ils ont la propriété de précipiter les protéines (fongiques ou virales) et les métaux lourds. Ils favorisent la régénération des tissus et la régulation de la circulation veineuse, tonifient la peau dans le cas des rides. On distingue d'après leur structure et leurs propriétés, deux (02) types de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés.

- **Tanins hydrolysables :** ils sont caractérisés par le fait qu'ils peuvent être dégradés par hydrolyse chimique ou enzymatique. Ils libèrent alors une partie non phénolique (le plus souvent du glucose ou de l'acide quinique) et une partie phénolique qui peut être de l'acide gallique [12].

- **Les tanins condensés** : ce sont des oligomères ou des polymères de flavanols dérivés de la catéchine ou de ses nombreux isomères. À la différence des tanins hydrolysables, ils ne s'hydrolysent pas sous l'action des acides dilués [12].

I-1-1-3- Les vitamines et les oligoéléments

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize (13) substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances à faible poids moléculaire. Certaines d'entre elles ont des propriétés antioxydantes, comme la vitamine C et E.

➤ **La vitamine E :**

C'est une vitamine liposoluble présente en grande quantité dans les huiles végétales (huile d'olive, de palme et de tournesol), elle va agir comme antioxydant contre les ERO (en parallèle avec la vitamine C et du glutathion) et plus particulièrement dans l'inhibition de la peroxydation lipidique. La chaîne carbonée augmente en effet le caractère lipophile de la molécule et ainsi facilite la pénétration dans les bicouches lipidiques, et permet une activité intercellulaire directe [16].

➤ **La vitamine C :**

Encore connue sous le nom d'acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble, et peut être considérée comme un dérivé cyclique des hexoses. Sa caractéristique essentielle est d'exister sous trois (03) degrés d'oxydoréduction différents : la forme réduite ou acide ascorbique, la forme semi-réduite ou mono-oxydée, appelée acide mono-déhydro-ascorbique et la forme oxydée ou acide déhydro-ascorbique. L'acide mono-déhydro-ascorbique est un radical anion relativement inerte, ne réagissant pas avec l'oxygène car il est stabilisé par résonnance (effet mésomère) et formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire. Très fragile en solution, la vitamine C est détruite au contact de l'air, par la lumière ou la chaleur ; d'où son utilisation fréquente en tant qu'antioxydant.

Les oligo-éléments (Cu ; Zn ; Se ; Mn ; Fe etc.) ne sont pas des antioxydants en tant que tels, mais agissent comme cofacteurs des enzymes constituant la première ligne de défense face aux attaques oxydatives [17]. Il s'agit en réalité de catalyseurs redox de ces enzymes. Leur apport par l'alimentation permet donc de maintenir le bon fonctionnement de la machinerie antioxydante cellulaire et donc l'équilibre oxydatif.

Par ailleurs, certains oligo-éléments, selon leur état et leur concentration, peuvent être à l'origine d'une production de ERO par des mécanismes redox comme dans le cas du Fer et la réaction de Fenton. La supplémentation en oligo-élément en cas de carence nécessite donc un certain contrôle.

I-1-2- Rôle des antioxydants

I-1-2-1- Rôle des antioxydants chez la plante

Dans les plantes, on retrouve les antioxydants ci-dessus cités. Chacun d'eux ayant un rôle particulier :

➤ **Les caroténoïdes :**

Dans la plante, les caroténoïdes ont plusieurs fonctions, nous citerons essentiellement :

- Participation accessoire à la phase claire de la photosynthèse par capture de l'énergie solaire à des longueurs d'onde différentes des chlorophylles et transmission de cette énergie aux molécules de chlorophylle ;
- Protection de la chlorophylle contre la photooxydation ;
- Attraction des animaux par coloration des fleurs et des fruits en vue de la pollinisation et de la dispersion des graines.

Dans l'huile d'olive, un caroténoïde : le β -carotène agit comme protecteur en désactivant l'oxygène singulet produit par la chlorophylle [18]. Il est suggéré, en outre, que le β -carotène aurait pour rôle de filtrer les longueurs d'ondes actives des radiations lumineuses en protégeant ainsi l'huile contre l'activation de l'oxygène par la lumière [19]. Kiritsakis et Osman (1995) ont montré que l'effet du β -carotène diminue progressivement au cours de l'exposition de l'huile à la lumière [20]. Les pigments caroténoïdes sont facilement dégradés en présence de la lumière et de températures élevées [21][22]. Les travaux de Steenson et Min effectués sur l'huile de soja ont montré que les produits de dégradation thermique du β -carotène agissent comme pro-oxydants à l'obscurité alors qu'ils n'ont pas d'effet significatif à la lumière [23].

➤ **Les polyphénols :**

Les polyphénols interviennent dans la couleur (rôle attracteur pour pollinisation, dissémination des graines), dans les mécanismes de défense : composés amers ou astringents, limitant la palatabilité, la digestibilité de certaines plantes, voire toxiques ; synthèse accrue en réponse à des attaques (champignons, insectes, ...) ou à divers éliciteurs [24] ; processus de

lignification, de subérisation, de brunissement enzymatique limitant la progression des pathogènes.

De même, les composés phénoliques sont des métabolismes secondaires qui sont associés à de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la différenciation organogène, la dormance des bourgeons et la floraison. Certains ont des effets attracteurs sur les insectes et oiseaux pollinisateurs.

➤ Les vitamines

Les vitamines ont des rôles multiples dans la plante, nous citerons essentiellement comme exemple : la vitamine E, la vitamine C et la vitamine B11.

- La vitamine E protège les acides gras membranaires de l'oxydation ;
- La vitamine C est un précurseur de coenzyme, antioxydant
- La Carnitine (vitamine B11) permet le transfert acide gras longue chaîne dans les mitochondries. À cet effet, la vitamine B11, joue un rôle dans le métabolisme des acides gras dans la plante [25].

I-1-2-2- Rôle des antioxydants chez l'Homme

Les organismes vivant en aérobiose possèdent des systèmes de défense ; ainsi, à l'état physiologique, il existe un équilibre entre la production des radicaux libres et les systèmes antioxydants. Dans certaines conditions, il apparaît un déséquilibre provoqué par une production exagérée de radicaux libres ou par une diminution des défenses antioxydantes : on parle alors de stress oxydant.

Ainsi, le stress oxydant peut se définir comme étant un déséquilibre entre les facteurs oxydants et antioxydants à l'intérieur de l'organisme. Il peut être provoqué soit par une surproduction de radicaux libres ou soit par un manque d'antioxydants. Dans les deux cas, les conséquences peuvent être néfastes pour le corps humain.

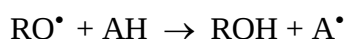
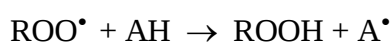
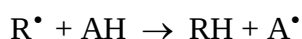
Les antioxydants ont pour rôle de lutter contre ce stress. Ce sont généralement des protéines à activité enzymatique (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), non enzymatique (séquestrant des métaux) et des petites molécules liposolubles (vitamine E, β -carotène) ou hydrosolubles (vitamine C, acide urique).

I-1-3- Modes d'action des antioxydants

Les antioxydants ont pour effet de bloquer ou de ralentir les réactions d'oxydation ; ils sont classés en deux groupes selon leur mode d'action.

Les antioxydants primaires, encore appelés antiradicalaires, sont efficaces dans les phases d'initiation et de propagation de l'oxydation. En effet, l'oxydation des lipides insaturés met en œuvre diverses formes radicalaires des lipides $R^\bullet$; $RO^\bullet$; $ROO^\bullet$.

Les antioxydants primaires (notés AH) agissent sur ces radicaux en leur cédant un hydrogène suivant les équations :



Ils deviennent eux-mêmes de nature radicalaire ($A^\bullet$) mais à la différence des radicaux lipidiques, ils sont plus stables donc peu réactifs et cela aura pour conséquence une rupture de la chaîne de réactions. Les radicaux $A^\bullet$ vont en effet former un dimère A-A ou réagir avec un radical lipidique pour former ROOA ou ROA. L'effet de blocage ou de ralentissement reste néanmoins provisoire, le temps de consommer les antioxydants. L'efficacité des composés antiradicalaires dépend d'un grand nombre de facteurs [26] :

- La structure de l'antioxydant, dont le nombre de groupements phénoliques -OH mais aussi la nature des substituants greffés sur le cycle aromatique ;
- Les interactions avec d'autres constituants tels que les protéines ;
- Les conditions d'oxydation (pH, présence d'ions métalliques) ;
- La quantité d'hydroperoxydes initialement présent qui risque de rendre les antioxydants inefficaces.

L'efficacité d'un composé phénolique ne se limite pas toujours à sa forme initiale car le radical formé $A^\bullet$ peut, par un jeu de délocalisation des électrons, relever d'autres hydrogènes labiles et réduire d'autres radicaux lipidiques.

L'activité des composés antioxydants peut aussi être prolongée par la présence de composés régénérants, ce qui va produire un effet de synergie. C'est le cas bien connu du couple α -tocophérol / acide ascorbique.

Le deuxième groupe d'antioxydants comprend les antioxydants dits « secondaire », encore appelés **antioxydants préventifs**. Ils vont intervenir au niveau des facteurs favorisant les réactions d'initiation d'oxydation selon différents mécanismes :

- En chélatant les ions métalliques notamment de fer ou de cuivre qui sont particulièrement actifs vis-à-vis des hydroperoxydes pour former de nouveaux radicaux. L'emploi de ces agents complexant (acide citrique ou EDTA par exemple) est néanmoins délicat car ils ont parfois un effet contraire à celui attendu ;
- En piégeant l'oxygène (acide ascorbique ou palmitate d'ascorbique par exemple) ou en désactivant l'oxygène singulet formé sous l'effet de la lumière (caroténoïdes par exemple) ;
- En absorbant les radiations lumineuses ;
- En réagissant avec les radicaux formés par décomposition des hydroperoxydes ;
- Ou encore en inhibant les enzymes catalysant les réactions d'oxydation.

Il faut noter que certains antioxydants peuvent agir selon plusieurs mécanismes ; c'est le cas de l'acide ascorbique qui est à la fois réducteur d'oxygène et réducteur de radicaux, ou de plusieurs flavonoïdes et acides ortho-diphénoliques qui sont à la fois antiradicalaires et chélateurs d'ions métalliques.

Les tests de mesure du pouvoir antioxydant ne permettent pas toujours d'évaluer séparément l'un ou l'autre de ces modes d'action car d'une part, un composé peut agir selon plusieurs modes et d'autre part, les conditions mises en œuvre ne permettent pas forcément la maîtrise des réactions (présence d'oxygène et d'hydroperoxydes, contamination par des métaux par exemple).

Les antioxydants ayant pour principale fonction de décomposer de manière significative l'oxydation des substrats oxydables, l'on ne saurait parler des antioxydants sans faire mention aux radicaux libres.

I-1-4- Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un électron non apparié sur sa couche externe [27]. Ce qui le rend extrêmement réactive. Les antioxydants sont des substances capables d'éliminer ces radicaux libres. Quand ces derniers sont produits en grande quantité par rapport aux antioxydants, ils engendrent des problèmes de santé, notamment le cancer, le vieillissement, les maladies cardiaques et gastriques, etc [28]. Plusieurs éléments peuvent être à l'origine de radicaux libres.

I-1-4-1- Origine des radicaux libres

Ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telles que la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Toutefois, au contact entre l'oxygène et certaines protéines du système de la respiration, une production d'anions superoxydes se produit lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Des sources importantes de radicaux libres sont les mécanismes de cycles redox qui se produisent dans l'organisme l'oxydation de la molécule comme les quinones. Ce cycle redox a lieu soit spontanément, soit surtout lors de l'oxydation de ces composés au niveau du cytochrome.

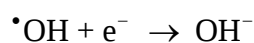
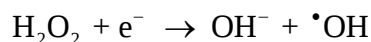
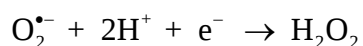
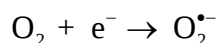
Les rayonnements UV sont capables de générer des radicaux libres et les particules inhalées (amiante, silice) sont aussi des sources de radicaux libres. L'ingestion d'alcool est suivie de la formation des radicaux libres selon divers mécanismes, également des antibiotiques, des anticancéreux. L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres dans l'organisme [29].

Cependant, dans les phénomènes de stress oxydant prenant place dans les milieux biologiques, les radicaux libres qui interviennent, partagent pour caractéristique celle d'avoir un électron célibataire sur un atome d'oxygène ou d'azote. Ceci leur confère la dénomination d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERA).

I-1-4-2- Différents types de radicaux libres

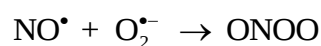
➤ Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Le dioxygène est un gaz indispensable à la vie mais il peut être toxique par lui-même et par la formation de radicaux libres qui ont de nombreux effets délétères. Les ERO sont pour la plupart des radicaux chimiques dérivés de l'oxygène. Ainsi, lors de sa réduction, le dioxygène peut conduire à des dérivés réactifs, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont : le radical superoxyde $O_2^\bullet$ et son acide conjugué (le radical hydroperoxyde $H_2O^\bullet$), le radical hydroxyle $HO^\bullet$ et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 [30]. Les espèces réactives de l'oxygène se forment suivant les équations :



➤ Les espèces réactives de l'azote

Les oxydes d'azote soumis à des températures très élevées, le diazote de l'air s'unit au dioxygène pour former le monoxyde d'azote ($\text{NO}^\bullet$). À la sortie du foyer de combustion, l'oxyde d'azote refroidi se transforme en dioxyde d'azote (NO_2), un gaz toxique. Puis à l'humidité de l'air, NO_2 est converti en acide nitrique (HNO_3), un puissant oxydant. Le $\text{NO}^\bullet$ qui est produit naturellement en très faible quantité, par exemple par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins vasodilatateur, est aussi un oxydant. En présence du radical superoxyde, il forme le peroxynitrite, un oxydant fort [30].



I-1-4-3- Dommages causés par les radicaux libres

Les radicaux libres sont à l'origine des réactions en chaîne qui conduisent à des destructions cellulaires. Leurs structures cibles essentielles sont l'ADN, les membranes cellulaires, les lipides, les glucides et les protéines.

➤ Action sur l'ADN

Les études expérimentales sur l'action des ERO sur l'ADN ont mis en évidence quatre (04) grands types de lésions :

- La modification des bases nucléiques ;
- L'apparition des sites abasiques ;
- L'apparition des adduits de l'ADN ;
- La cassure de simple ou double brin.

Le déséquilibre dans la balance oxydants/ antioxydants contribue au développement des cancers par différents mécanismes :

- La modulation des gènes d'expression ;
- L'induction des altérations génétiques.

Toutes ces actions conduisent au développement des maladies telles que le cancer, le vieillissement cellulaire, etc.

➤ **Action sur les protéines**

Les protéines sont très sensibles à l'attaque du radical hydroxyle ($\text{HO}^\bullet$) qui peut dénaturer les sites actifs des protéines enzymatiques. Les ERO sont à l'origine des changements fonctionnels, des fragmentations et une augmentation des attaques protéolytiques des protéines. L'accumulation des protéines oxydées peut être à l'origine de nombreuses maladies telles que la maladie d'Alzheimer et la dystrophie musculaire.

➤ **Action sur les lipides**

La peroxydation lipidique est un exemple frappant du dommage oxydatif dans les différentes structures cellulaires. La peroxydation des glycolipides, phospholipides et de cholestérol survient suite aux réactions déclenchées par les espèces radicalaires telles que le radical peroxy et le radical hydroxyle. L'oxydation des lipides est initiée par l'arrachement d'un hydrogène situé entre deux doubles liaisons ; formant un radical diène conjugué qui s'oxyde en radical peroxy. Ce dernier évolue en peroxyde en contact avec un autre acide gras pour produire un nouveau radical diène conjugué (réaction en chaîne). Les hydroperoxydes et les radicaux peroxy se transforment soit en d'autres espèces moléculaires ou propagent le processus de peroxydation lipidique.

➤ **Action sur les glucides**

Les ERO attaquent les mucopolysaccharides particulièrement les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans les conditions physiologiques en présence des traces d'ions métalliques libérant le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le céto-aldéhyde, entraînant l'hydrolyse des protéines ou leur glycation [31].

➤ **Action sur les membranes cellulaires**

La réaction en chaîne du radical libre peut conduire à affecter la structure des membranes qui entourent les cellules, déstabilisant leur fonctionnalité. Par exemple, elle peut modifier la composition des lipides qui composent la membrane cellulaire, ce qui la rend plus susceptible d'être piégée dans une artère. Même les dommages peuvent entraîner des modifications des gènes.

Cependant, l'étude des édifices moléculaires peut se faire aussi bien de manière expérimentale que théorique depuis l'apparition de la chimie théorique.

I-2- Fondements théoriques

I-2-1- Équation de Schrödinger

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger, décrivant respectivement les mouvements des électrons et des noyaux d'un système moléculaire [32]. Cette équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

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

Où H est l'opérateur hamiltonien non relativiste du système, E est l'énergie totale du système et ψ la fonction d'onde du système. L'hamiltonien exact d'un système comportant N noyaux et n électrons s'écrit :

$$H = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \Delta_A + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{R_{AB}} \quad (2)$$

m : masse de l'électron

M_A : masse du noyau

r_{ij} : distance entre les électrons i et j

R_{AB} : distance entre les centres des noyaux A et B

Z_A, Z_B : numeros atomiques des noyaux A et B respectivement

e : charge élémentaire

Δ_i : laplacien relatif à l'électron

Δ_A : laplacien relatif au noyau

La résolution de l'équation de Schrödinger devient fastidieuse pour des systèmes à trois (03) particules et plus à cause de l'existence des termes d'interaction entre les particules (électron -électron, électron-noyau, noyau-noyau) qui par exemple, empêchent d'utiliser la technique de séparation des variables dans la résolution de cette équation. Cependant, les approximations conduisant à la détermination des fonctions approchées ont été fait.

I-2-1-1- Approximation de Born-Oppenheimer et hamiltonien électronique

Les systèmes polyélectroniques contiennent au moins 2 électrons et un ou plusieurs noyaux. Le point de départ des méthodes d'approximation est la séparation des mouvements électroniques des mouvements nucléaires appelés approximation de Born-Oppenheimer [33]. Elle est basée sur le fait que la masse de l'électron étant beaucoup plus petite que celle des noyaux, les mouvements électroniques sont beaucoup plus rapides que ceux des nucléaires. On peut donc penser à séparer les deux (02) types de mouvements :

Soient $T_n(R)$ et $T_e(r)$ les opérateurs cinétiques relatifs au noyau et aux électrons respectivement. $V(r,R)$ l'ensemble des opérateurs potentiels qui, est la somme des trois (03) termes suivants :

$V_{ee}(r)$: potentiel relatif aux repulsions électron-électron

$V_{nn}(R)$: potentiel relatif aux repulsions noyau-noyau

$V_{ne}(r)$: potentiel relatif aux attractions électron-noyau

$$V_{ee}(r) = \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} ; \quad V_{nn}(R) = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{R_{AB}} ; \quad V_{ne}(r) = - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}}$$

$$T_e(r) = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i ; \quad T_n(R) = - \sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \Delta_A$$

Ainsi, l'hamiltonien devient :

$$H = T_e(r) + T_n(R) + V_{ee}(r) + V_{nn}(R) + V_{ne}(r) \quad (3)$$

L'approximation de Born-Oppenheimer consiste à négliger l'opérateur énergie cinétique relatif au noyau $T_n(R)$ par rapport à celui relatif aux électrons $T_e(r)$. Ce terme peut donc être considéré comme une perturbation relativement à $T_e(r)$. Cette approximation conduit à l'hamiltonien électronique selon l'expression suivante :

$$H_{el} = T_e(r) + V_{ne}(r, R) + V_{ee}(r) \quad (4)$$

Dans ce cas, l'équation de Schrodinger s'écrit comme suit :

$$[T_e(r) + V_{ee}(r) + V_{ne}(r, R)]\psi_{el} = [E(R) - V_{nn}(R)]\psi_{el} \quad (5)$$

Avec $E(R) - V_{nn}(R) = E_{el}$: énergie électronique pour une configuration linéaire donnée.

H_{el} décrit ainsi le mouvement des électrons dans le champ des noyaux fixes. Il dépend explicitement de $3n$ coordonnées électroniques et paramétriquement de $3N$ coordonnées nucléaires. L'approximation de Born-Oppenheimer conduit à écrire la fonction d'onde totale comme le produit d'une fonction d'onde électronique et une fonction d'onde nucléaire.

$$\psi_{\text{Total}} = \psi_{el} \times \psi_{nucl} \quad (6)$$

I-2-1-2- Approximation du modèle indépendant (MI)

L'approximation de Born-Oppenheimer conduit à l'hamiltonien électronique H_{el} comportant un terme gênant : c'est le terme de répulsion entre les différents électrons $V_{ee}(r)$. Ce terme empêche une résolution analytique de l'équation de Schrödinger. Ainsi, dans l'approximation du modèle indépendant, on ne prend pas en considération ce terme de répulsion électronique. On décrit ainsi un modèle de particules indépendant.

$$H_{MI}^{el} = H_{MI} = \sum_{i=1}^n h_i = -\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} \quad (7)$$

L'équation de Schrödinger d'une molécule formée de n électrons et N noyaux dans l'approximation du modèle indépendant (MI) s'écrit :

$$\left[-\sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} \right] \psi = E \psi \quad (8)$$

$$\sum_{i=1}^n \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} \right] \psi = E \psi \quad (8)$$

Cette équation peut être scindée en n équations mono électroniques du genre

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta_i - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} \right] \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (9)$$

φ_i et ε_i sont respectivement l'orbitale moléculaire et l'énergie d'une orbitale moléculaire.

I-2-2- Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

I-2-2-1 Définition et principe de la DFT

La DFT (Density Functional Theory) est une branche de la mécanique quantique qui utilise la fonction de densité électronique $\rho(r)$ à la place de la fonction d'onde usuelle ψ , pour décrire un système chimique. Puisqu'un système est une collection quelconque d'électrons et de noyaux, il peut être un atome, une molécule, un ion, un radical ou plusieurs molécules dans un état d'interaction [34]. Elle a été développée par Hohenberg, Kohn et Sham pour le calcul de la structure électronique de la matière dans le cadre de la théorie quantique non-relativiste [35 -38]. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables comme l'énergie, par exemple [39-40]. Aujourd'hui, la DFT constitue l'une des méthodes les plus utilisées pour les calculs quantiques de la structure électronique en chimie quantique et en physique de la

matière condensée. Elle a été entendue au domaine de la mécanique quantique dépendante du temps et au domaine relativiste [41]. Elle est également utilisée pour la description thermodynamique des fluides classiques. Notons que le temps du calcul est principalement déterminé par le niveau de la théorie utilisé (Hartree- Fock ou DFT).

I-2-2-2- Premier Théorème de Hohenberg et Kohn

Ce théorème de Hohenberg et Kohn montre que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système. Si on considère un gaz d'électrons, le potentiel externe agissant sur ces particules détermine l'état fondamental de ce système et la densité de charge correspondante [42]. Ainsi, toutes les propriétés concernant cet état sont des fonctionnelles du potentiel externe. Comme cela a été démontré initialement par Hohenberg et Kohn [39], en raison de la correspondance, ce biunivoque existant entre le potentiel externe V_{ext} et la densité électronique $\rho(r)$.

L'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique est :

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \Delta_i + \sum_{i>j}^n -\frac{1}{r_{ij}} + V_{ext}(r_i) \quad (10)$$

Avec :

$$V_{ext}(r_i) = -\sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{R_{Ai}} \quad (11)$$

$V_{ext}(r_i)$ est le potentiel externe de l'électron i et $\rho(r)$ la densité électronique, elle est égale à n le nombre total des électrons, lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace :

$$\int_0^\infty \rho(r) dr = n \quad (12)$$

L'énergie totale du système peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles : celle de l'énergie potentielle noyau-électron, de l'énergie cinétique et de l'énergie potentielle électron-électron.

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (13)$$

Avec :

$$V_{ne}[\rho] = \int \rho(r) V_{ext}(r) dr \quad (14)$$

$$f[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (15)$$

La fonctionnelle l'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho] = \int \rho(r) V_{\text{ext}}(r) dr + f[\rho] \quad (16)$$

Où $f[\rho]$ est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn et qui regroupe tous les termes indépendants du potentiel externe. Cette fonctionnelle contient l'énergie cinétique électronique et l'énergie potentielle répulsive électron-électron.

I-2-2-3- Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn

Ce second théorème stipule que la fonctionnelle de la densité qui permet d'accéder à l'énergie de l'état fondamental donne la plus basse énergie si la densité est celle de l'état fondamental. Il se base sur le principe variationnel analogue à celui proposé dans l'approche de Hartree-Fock pour une fonctionnelle de la fonction d'onde, mais appliqué cette fois à une fonctionnelle de la densité électronique [39] :

$$\frac{\delta E[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} = 0 \quad (17)$$

Ce deuxième théorème peut être énoncé de la façon suivante :

L'énergie associée à toute densité d'essai satisfaisant aux conditions limites, et à un potentiel $V_{\text{ext}}(r_i)$, est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental.

I-2-2-4- Méthode de Kohn-Sham

En 1965, Kohn et Sham ont élaboré une méthode pratique pour trouver l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité électronique de l'état fondamental [40]. L'énergie est décomposée comme suit en termes d'énergie cinétique T , d'énergie potentielle noyau-électron V_{ne} et électron-électron V_{ee} , tous fonctionnelles de ρ :

$$E = T[\rho] + V_{ne}[\rho] + V_{ee}[\rho]$$

Seul, le deuxième terme s'exprime aisément : la charge d'un volume élémentaire de coordonnée r_1 étant $\rho(\vec{r}_1) dv_1$, on a :

$$V_{ne}[\rho] = \int \sum_{i,K} \frac{Z_K \rho(\vec{r}_1) dv_1}{R_{iK}} \quad (18)$$

Les deux autres fonctionnelles sont inconnues. Une partie de l'énergie potentielle électron-électron peut s'exprimer sous la forme de la répulsion de deux charges placées en deux points distants de r_{12} , soit :

$$J[\rho] = \iint_{\infty} \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 \quad (19)$$

Mais ce terme, entre autres inconvénients, n'est pas corrélé, puisque le produit des densités de probabilité devrait être modulé en fonction de r_{12} . L'énergie d'échange (trou de Fermi) n'y est pas non plus incluse. En outre, tous les électrons participant à la densité totale, un même électron a une certaine densité en r_1 et en r_2 , de sorte que cette relation le fait interagir avec lui-même (self interaction). Suivant la méthode de Kohn-Sham, la densité est exprimée le plus souvent en fonction d'un déterminant de Slater d'orbitales moléculaires (mono électroniques). Ces orbitales de Kohn-Sham ϕ_i ne sont pas identiques aux orbitales HF (Hartree-Fock) : ce sont celle d'un système fictif d'électrons sans interaction, mais possédant la même densité que le système réel. Ceci permet d'exprimer sans approximation les termes V_{ne} et J .

L'énergie cinétique de ce système, puisque l'opérateur associé est mono électronique est :

$$T_0 = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \phi_i | \Delta | \phi_i \rangle \quad (20)$$

Cependant, elle n'est pas égale à l'énergie cinétique du système réel. Tout « le reste » de l'énergie est regroupé dans un terme E_{xc} d'échange corrélation, soit finalement, en exprimant les densités en fonction des OM (Orbitales Moléculaires) de Kohn-Sham.

$$E = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \phi_i | \Delta | \phi_i \rangle + \sum_i \int_{\infty} \sum_{i,K} \frac{Z_K |\phi_i(\vec{r}_1)|^2}{R_{iK}} dv_1 + \sum_{i,j>i} \iint_{\infty} |\phi_i(\vec{r}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\phi_j(\vec{r}_2)|^2 dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (21)$$

Le terme d'échange corrélation doit dépendre explicitement de r_1 et r_2 . Son expression représente la principale difficulté de la méthode, et de nombreuses solutions ont été proposés. Ensuite, on est dans une situation assez semblable à celle du SCF (Self Consistent Field). Une énergie à minimiser est exprimée en fonction des orbitales KS (Kohn-Sham), également inconnues à priori. Une méthode itérative est donc utilisée, à partir de fonctions d'essai fournit directement l'énergie corrélée.

I-2-3- Différentes approximation utilisées en DFT

I-2-3-1- Fonctionnelles d'échange-corrélation

➤ Fonctionnelle de l'approximation locale de la densité (LDA)

Elle fut proposée par Kohn et Sham afin d'exploiter un système de référence pour lequel des données exactes sont connues [40]. C'est un système dans lequel les électrons sont simplement en mouvement dans une distribution de charges positives, et dont la charge totale est zéro [43]. L'idée de base est qu'il est possible d'estimer l'énergie d'échange-corrélation d'un système inhomogène en utilisant, sur des portions infinitésimales, les résultats d'un gaz homogène d'électrons de densité égale à la densité locale du système réel.

En principe, l'approximation LDA n'est en effet valable que pour des systèmes dont la densité varie peu et dans les régions où le trou d'échange est plus ou moins sphérique [44].

➤ Fonctionnelle de l'approximation de la densité non locale (NLD)

Elle est utilisée lorsque la variation de la densité électronique devient non négligeable. Les approches les plus importantes sont les méthodes du gradient généralisé.

➤ Approximation du gradient généralisé (GGA)

Afin de mieux tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, le gradient de cette dernière peut être introduit dans la description des effets d'échange-corrélation. Les fonctionnelles qui en résultent sont appelées fonctionnelles de l'approximation du gradient généralisé (GGA). Les fonctionnelles de ces dernières permettent d'obtenir de bien meilleurs résultats que celles de la classe LDA. En particulier, elles permettent de décrire correctement les systèmes mettant en jeu des liaisons hydrogènes [45].

I-2-3-2- Fonctionnelle hybride B3LYP

Une fonctionnelle hybride est un élément d'une classe d'approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation, utilisé au sein de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie d'échange basée sur la méthode de Hartree-Fock (HF) dépendante des orbitales alors que la partie de corrélation est basée sur une autre approche [46]. La fonctionnelle hybride B3LYP est actuellement la fonctionnelle la plus utilisée en théorie DFT. Il s'agit de la fonctionnelle hybride obtenue par combinaison linéaire entre des fonctionnelles d'échange et de corrélation GGA et d'échange Hartree-Fock. La méthode B3LYP s'est avérée très efficace pour un grand nombre de système organiques et inorganiques.

I-2-4- Étude de l'activité antioxydante par la DFT

L'activité antioxydante des composés phénoliques est mesurée par plusieurs paramètres physico-chimiques notamment :

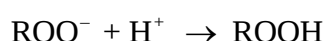
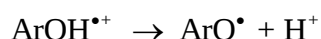
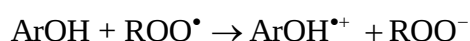
- L'enthalpie de dissociation des liaisons (Bond Dissociation Enthalpy : BDE) ;
- Le potentiel d'ionisation (Ionization Potential : IP) ;
- Affinité protonique (Proton Affinity : PA) ;
- L'enthalpie de dissociation du proton (Proton Dissociation Enthalpy : PDE) ;
- L'enthalpie de transfert de l'électron (Electron Transfer Enthalpy : ETE).

Ces paramètres sont liés au type de mécanisme. Ainsi, les antioxydants phénoliques protègent contre le stress selon trois (03) mécanismes possibles :

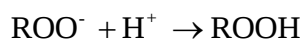
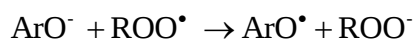
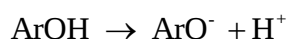
- Transfert d'atome d'hydrogène (HAT : Hydrogen Atom Transfer) : Ici, l'antioxydant ArO-H donne un atome H à un radical ROO•, ce dernier est ensuite converti en espèce neutre ROOH aux côtés d'un radical ArO• moins réactif selon l'équation :

$$\text{ArO-H} + \text{ROO}^\bullet \rightarrow \text{ArO}^\bullet + \text{ROOH}$$

- Transfert d'un électron suivi d'un transfert de proton (SET-PT : Stepwise Electron Transfer- Proton Transfer) : dans ce mécanisme, ArO-H retire consécutivement un électron et un proton sur le radical libre, conduisant aux mêmes produits que dans la voie HAT selon les équations :



- Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer : SPLET) : ce mécanisme implique la dissociation hétérolytique d'une liaison OH, suivi du déplacement ultérieur d'un seul électron de ArO⁻ vers le radical libre.



Ces trois (03) mécanismes ci-dessus cités, conduisent au même résultat selon la figure 4.

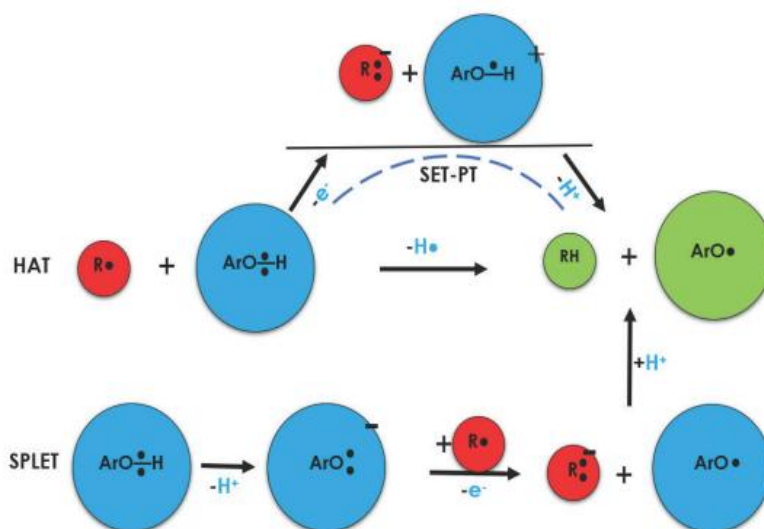


Figure 3 : Schéma regroupant les mécanismes thermodynamiques [3].

Bien que le résultat de ces trois (03) mécanismes est le même, c'est-à-dire la formation des radicaux moins nocifs, il a été démontré que sous certaines conditions l'un d'eux prévaut toujours [47]. En suivant le mécanisme HAT, on peut évaluer l'activité antioxydante d'une molécule ArO-H donnée en calculant les enthalpies de dissociation des liaisons (BDE) de toutes les liaisons OH de la molécule. Cela permet de mesurer la quantité d'énergie nécessaire pour rompre une liaison de manière homolytique, de sorte que les petits BDE peuvent être liés à l'activité antioxydante la plus élevée [48]. Dans le mécanisme SET-PT, le débat s'articule autour de deux (02) descripteurs, à savoir le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation des protons (PDE). Dans ce cas, les IP et PDE sont généralement associés à de grandes propriétés antioxydantes [49]. L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE) sont les paramètres thermodynamiques le plus appropriés pour discuter du pouvoir antioxydant lié au mécanisme SPLET. En règle générale, plus les PA et les ETE sont faibles, plus l'activité antioxydante est élevée [50]. Les paramètres physicochimiques sont calculés à partir des équations suivantes :

$$\text{BDE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{ArOH}) \quad (22)$$

$$\text{IP} = H(\text{ArO}^{+\bullet}) + H(e^-) - H(\text{ArOH}) \quad (23)$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArO}^{+\bullet}) \quad (24)$$

$$\text{PA} = H(\text{ArO}^-) + H(\text{H}^+) - H(\text{ArOH}) \quad (25)$$

$$\text{ETE} = H(\text{ArO}^\bullet) + H(e^-) - H(\text{ArO}^-) \quad (26)$$

Avec $H(\text{ArOH})$ l'enthalpie de la forme neutre de l'antioxydant ; $H(\text{ArO}^\bullet)$ l'enthalpie de son radical ayant perdu un proton ; $H(\text{ArO}^{+\bullet})$ l'enthalpie de son radical cation ; $H(\text{ArO}^-)$ l'enthalpie de son anion ; $H(\text{H}^\bullet)$ l'enthalpie de l'atome d'hydrogène ; $H(\text{H}^+)$ l'enthalpie du proton et $H(\text{e}^-)$ l'enthalpie de l'électron.

Pour évaluer l'aromaticité locale des formes neutres et radicalaires des antioxydants étudiés, nous avons utilisé le modèle d'oscillateur harmonique d'aromaticité (HOMA). C'est un indice d'aromaticité structurale défini par Kruszewski et Krygowski [51] basé sur l'idée selon laquelle, dans les cycles aromatiques, les liaisons ont tendance à égaliser leurs longueurs. Malgré quelques critiques autour de ce descripteur, de nombreux chercheurs s'y sont appuyés pour étudier l'aromaticité d'une variété de systèmes tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques et fullerènes [51]. L'équation ci-dessous est utilisée pour estimer le HOMA, avec $n=6$ le nombre de liaison formant l'anneau, α une constante empirique égale à 257,7 pour les liaisons C-C et R_{opt} une longueur de liaison optimale valorisée à 1,388Å et choisie pour que HOMA varie entre 0 et 1.

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{\text{opt}} - R_i)^2 \quad (27)$$

1-2-5- Indice de réactivité de la DFT conceptuelle

1-2-5-1- Indices globaux de réactivité

La réactivité des composés chimiques change au fur et à mesure que leurs structures chimiques changent. Le changement de structure chimique entraînera l'altération de ses propriétés biologiques. Pour trouver une relation structure-activité antioxydante des composés étudiés, nous avons besoin de certains paramètres physico-chimiques. Ces derniers peuvent être traduits à travers les valeurs des indices de réactivités globaux qui sont : le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilicité globale (ω), l'électronégativité (χ), la mollesse (s)... Ces indices sont calculés à partir des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO. Ces dernières sont assimilées respectivement au potentiel d'ionisation IP et l'affinité électronique AE. Ces paramètres sont calculés comme suit [52] :

➤ Le potentiel chimique μ :

Il est défini en thermodynamique par la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N . Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. Le potentiel chimique μ peut être calculé selon l'expression :

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial N} = -\frac{(IP + AE)}{2} \quad (29)$$

➤ **L'électronégativité χ :**

L'électronégativité χ permet de mesurer l'aptitude d'une molécule à attirer des électrons, elle est exprimée en eV. Elle est calculée par la formule.

$$\chi = -\frac{\partial E}{\partial N} = \frac{IP + EA}{2} \quad (30)$$

➤ **La dureté chimique η :**

Elle exprime la résistance d'une molécule à changer son nombre d'électron ou au transfert de charge. Plus la dureté est dure, moins la molécule est réactive. Elle est calculée à partir de la relation suivante :

$$\eta = \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} = \frac{IP - EA}{2} \quad (31)$$

Avec :

$$IP = -E_{HOMO} \quad (32)$$

$$EA = -E_{LUMO} \quad (33)$$

➤ **La mollesse S :**

La mollesse d'une molécule est exprimée comme l'inverse de la dureté et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule.

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (34)$$

➤ **L'électrophilicité globale ω :**

Elle représente l'énergie de stabilisation d'une molécule saturée par les électrons de son environnement [53].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (35)$$

I-2-5-2- Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre.

En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience. Comme alternative au calcul des charges, les études récentes ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules donc pour la réactivité locale. Cependant, les indices de Fukui sont en l'occurrence l'un des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule [54].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODES

II-1- Matériels

Outre les logiciels de graphisme ou de dessins tels que Chemdraw et Gaussview, deux logiciels de calcul (Gaussian 09 et UCA-FUKUI) ont été utilisés tout au long de ce travail en fonction des paramètres recherchés. Ces logiciels ont été utilisés à partir de notre ordinateur portable de marque DELL de 8Go de RAM, Proc : Intel® Core™ i5-6300UCPU@ 2.4GHz 2.5GHz. Les calculs complexes ont été effectués via le Cluster de l'université de Manchester.

II-1-1- Choix du logiciel Gaussian

Plusieurs types de logiciels ont été développés dans le but de modéliser précisément les grandeurs thermochimiques (enthalpie, énergie du point zéro,...) qui sont reliées aux fréquences de vibration par l'intermédiaire d'une fonction de répartition selon la mécanique statistique. Nous avons choisi l'un de ces logiciels les plus utilisés qui est le *Gaussian 09*. Portée par le programme *Gaussian* [55], elle affecte à chaque calcul de fréquences, un calcul des grandeurs thermochimiques du système également.

Le logiciel Gaussian a été développé dans les années 70 par John Pople [56] et ne cesse de subir les améliorations. Le nom Gaussian provient de l'utilisation par Pople, des orbitales gaussiennes pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Il contient plusieurs options parmi lesquelles : le type de calcul à effectuer (optimisation, énergie, fréquence, etc.), les méthodes de calcul (HF, DFT, MPn, AM1 etc.), la charge et le spin de la molécule, les bases de calcul (STO-3G, 3-21G, 6-31G etc.), la polarisation (d, p, etc.), les fonctions diffuses (+, ++), etc. Gaussian enregistre les informations d'entrées sous forme de fichier appelé « input » et régénère les résultats sous forme de fichier « output ». Ce logiciel est utilisé par de nombreux théoriciens dans divers domaines de science (chimique ; ingénieur chimique ; biochimique ; biologique ; physique ; etc...).

En utilisant les lois de la mécanique quantique, Gaussian prédit énergies ; les structures moléculaires ; les fréquences de vibration des systèmes moléculaires ; et de nombreuses propriétés moléculaires. Il peut être utilisé pour étudier molécules et réactions dans une large gamme de conditions, incluant à la fois les espèces stables et les composés difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme des intermédiaires à courte durée de vie ou des états de transition. Gaussian peut être utilisé pour modéliser un bon nombre de propriétés :

- L'énergie : en utilisant un grand nombre de méthodes, incluant Hartree-Fock, Théorie de la Fonctionnelle de la Densité, MPn, Coupled Cluster ;
- Les Géométries d'équilibres ou d'états de transition (optimisée en coordonnées internes redondantes pour la vitesse), incluant la recherche par structure de transition ;
- Les Spectres de vibration, incluant Infrarouge, intensités Raman non résonnantes et pré résonance, couplage de vibration-rotation ;
- Les propriétés magnétiques, incluant déplacements chimiques et constantes de couplage ;
- La réactivité chimique en phase gazeuse, en solution et l'état solide.

II-1-2- Choix du logiciel UCA-FUKUI

Dans le cadre notre travail, nous avons utilisé le nouveau logiciel UCA-FUKUI qui est un logiciel développé par Sanchez-Marquez dans le but de faciliter l'étude théorique et la réactivité chimique [57]. Ce programme permet de calculer les paramètres globaux comme la dureté chimique, le potentiel chimique et électrophilicité et la fonction Fukui condensée ainsi que les paramètres locaux de la fonction condensée.

II-2- Méthodologie et détail de calcul

L'étude des systèmes considérés a été faite en utilisant le logiciel Gaussian 09. Dans un premier temps, nous avons opté pour la méthode semi-empirique PM6 pour effectuer une étude préliminaire sur les systèmes étudiés. N'étant pas couteuse en termes de temps de calcul, cette étape est donc importante pour cerner les différents obstacles auxquels nous allons nous confronter et nous oriente vers des résultats qualitatifs.

Pour des résultats plus précis, toutes les structures (molécules neutres, radicaux, cations et anions) ont été optimisées par la méthode DFT en combinaison avec la fonctionnelle méta hydride M06-2X associée à la base 6-311G++ (d, p) implémenté dans le logiciel Gaussian 09 [58]. Le choix du niveau de théorie M06-2X/6-311G++ (d, p) se justifie par le fait qu'il a fourni des résultats fiables sur l'étude de l'activité antioxydante de plusieurs familles de composés [7][59]. Un calcul de fréquence vibrationnelle a été effectué sur chaque point stationnaire afin de le confirmé comme étant réel. L'enthalpie de dissociation de liaison (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), l'affinité protonique (PA), enthalpie de dissociation du proton (PDE) et l'enthalpie de transfert électronique (ETE) ont été calculés à partir des équations (23) à (27). Ces descripteurs de la réactivité globale des systèmes étudiés nous orientent sur le mécanisme le plus favorable du point de vue thermodynamique.

Les enthalpies de formation du proton et l'électron en phase gazeuse ont été fixées respectivement à 1,483 kcal/mol et 0,752 kcal/mol comme obtenu par Bartmess par résolution numérique des équations de mécanique statistique de Fermi-Dirac [60]. Leurs enthalpies de solvation dans l'eau et le méthanol au niveau théorique M06-2X/6-311++G(d,p) ont été extraites d'une étude comparative de Rimarcik et *al* [61]. Pour évaluer l'aromaticité locale des formes neutres et radicalaires des antioxydants étudiés, nous avons utilisé le modèle d'oscillateur harmonique d'aromaticité (HOMA) conformément à l'équation (28). Les descripteurs globaux de réactivité ont été calculés suivant les équations (29) à (35).

Cette étude a été réalisé suivant les étapes :

- Modélisation des structures des différentes molécules étudiées ;
- Optimisation en phase gazeuse et solvants (eau et méthanol) des structures modélisées des différentes molécules étudiées ;
- Calcul des paramètres thermodynamiques permettant d'évaluer l'activité antioxydante des différentes molécules ;
- Calcul de HOMA en phase gazeuse afin d'évaluer l'aromaticité locale des formes neutres et radicalaires des molécules étudiées ;
- Calcul des descripteurs globaux de réactivité.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE III- RÉSULTATS ET DISCUSSION

Tous les calculs ont été effectués au niveau de théorie M06-2X/6-311++G(d,p).

III-1- Géométrie et aromaticité locale

La figure 4 présente les géométries optimisées des molécules neutres en phase gazeuse et dans les solvants polaires (eau et méthanol), ainsi que la convention utilisée ici pour différencier les groupes -OH de chaque molécule. Cette figure indique également les longueurs de liaison OH et C=O prédites dans les trois milieux. Ainsi, si l'on ne s'en tient qu'à la géométrie de ces molécules, cette figure montre que les liaisons O-H du groupement carboxyle (1) sont les plus longues, mesurant entre 0,965 et 0,966Å en phase gazeuse, 0,967 et 0,968Å en solutions (eau et méthanol). Les liaisons O-H les plus longues du groupement carboxyle se trouvent dans les molécules de AFer et de Ap-coum quel qu'en soit le milieu. Nous notons également que les liaisons O-H en position ortho et méta par rapport au groupement portant la fonction carboxyle sont légèrement plus courtes que les liaisons O-H en position para. De plus, la longueur des liaisons C=O passe de 1,203 – 1,204Å à 1,210 – 1,211Å en passant de la phase gazeuse aux solvants polaires (eau et méthanol). Au vu de ces caractéristiques structurales, nous remarquons que les liaisons O-H et C=O sont respectivement soumises à des allongements allant jusqu'à 0,002Å et 0,007Å lorsque ces molécules sont dissoutes dans de l'eau ou du méthanol. Cela s'expliquerait par la formation de liaisons hydrogènes (O-H...O et C=O...H) entre ces molécules et les solvants polaires (eau et méthanol) qui modifient la longueur des liaisons O-H et C=O [62].

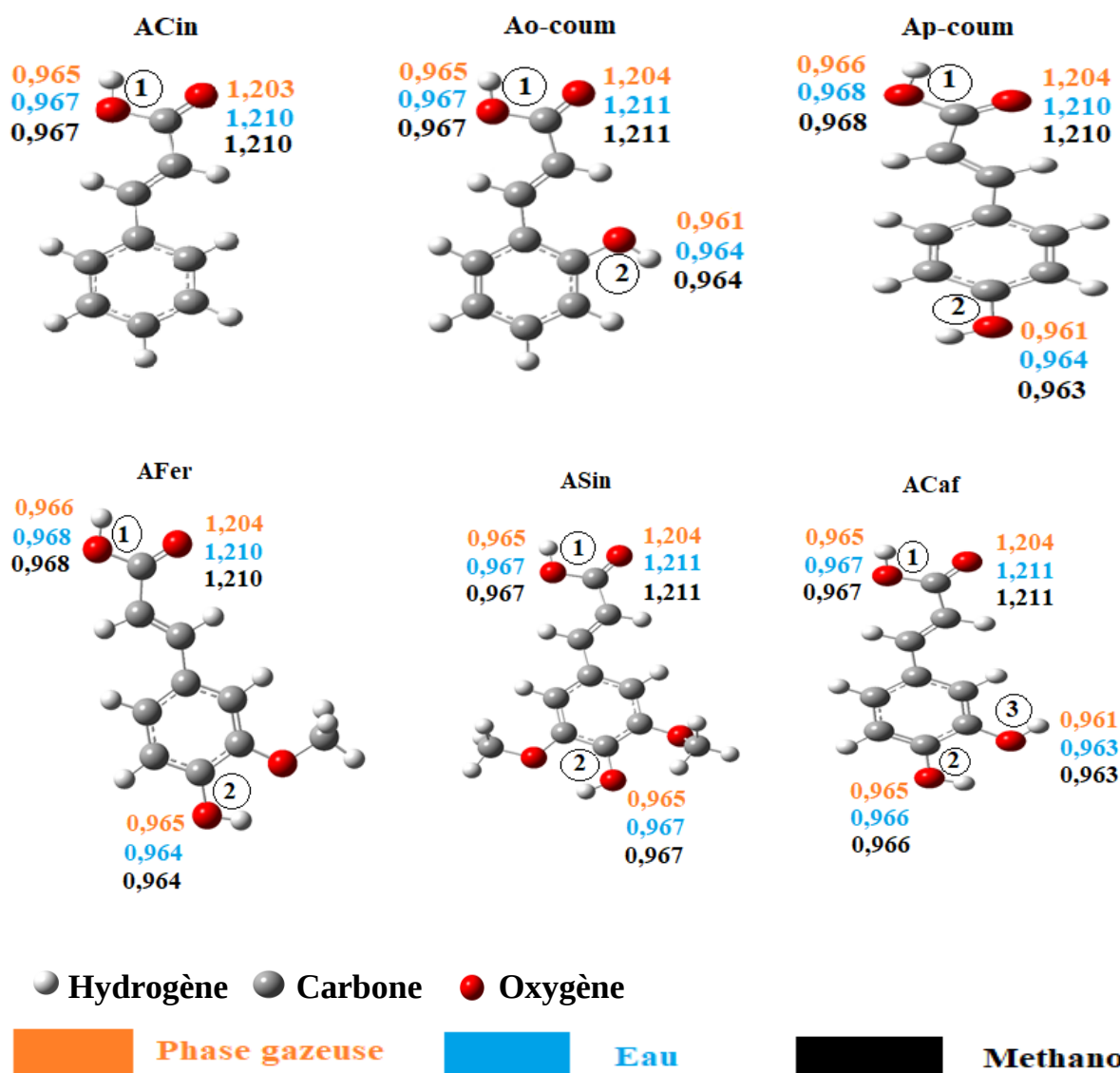


Figure 4 : Structures optimisées des systèmes étudiés et les longueurs des liaisons O-H et C=O en Å.

III-2- Mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer)

Le tableau I, présente les valeurs BDE des six (06) antioxydants calculés en phase gazeuse, eau et méthanol. Ces valeurs de BDE sont situées entre 290,4 et 331,9 kcal/mol en phase gazeuse et entre 81,6 et 165,5 kcal/mol en solutions (eau et méthanol). La valeur de BDE la plus petite est associée au groupe O₍₃₎-H de l'ACaf et la plus grande au groupe O₍₁₎-H de l'ACin en phase gazeuse. Sur la base des valeurs de BDE les plus faibles, l'activité antioxydante a la tendance suivante en phase gazeuse : ACin < Ao-coum < Ap-coum < AFer < ASin < ACaf. De plus, nous notons que le groupe OH en position para par rapport au groupement portant la fonction carboxyle présente les BDE les plus faibles dans tous les

composés sauf dans l'ACaf (metha), l'Ao-coum (ortho) et l'ACin qui n'en possède pas. Ce groupe devrait être le plus actif en phase gazeuse à travers le mécanisme HAT.

En solution, le tableau I montre que la capacité d'abstraction d'hydrogène de ces composés est très affectée par les deux solvants polaires (eau et méthanol), les valeurs des BDE diminuent considérablement lorsqu'on passe de la phase gazeuse aux solvants. De plus l'ASin est le plus actif dans les solvants eau et méthanol, avec les plus faibles valeurs de BDE 81,6 et 81,7 kcal/mol respectivement dans l'eau et le méthanol attribuées au groupe OH en position para. Ainsi, la tendance de l'activité antioxydante est : ACin < Ao-coum < Ap-coum < ACaf < AFer < ASin et Ap-coum < ACin < Ao-coum < AFer < ACaf < ASin dans l'eau et le méthanol respectivement. Dans la phase gazeuse et dans l'eau, l'ACin est l'antioxydant le moins actif selon le mécanisme HAT.

Tableau I : Enthalpie de dissociation des liaisons O-H (BDE en kcal/mol) des molécules étudiées en fonction du milieu.

Antioxydants	Milieu	BDE		
		O ₍₁₎ -H	O ₍₂₎ -H	O ₍₃₎ -H
ACin	Gaz	331,9	X	X
	Eau	123,0		
	Méthanol	116,4		
ACaf	Gaz	331,7	296,8	290,4
	Eau	106,3	84,3	86,3
	Méthanol	106,9	84,4	82,1
AFer	Gaz	322,2	295,8	X
	Eau	108,6	82,7	
	Méthanol	109,1	82,6	
Ao-coum	Gaz	321,2	296,1	X
	Eau	110,8	87,1	
	Méthanol	110,5	87,1	
Ap-coum	Gaz	325,4	296,0	X
	Eau	108,4	86,8	
	Méthanol	165,5	143,2	
ASin	Gaz	330,9	291,5	X
	Eau	112,8	81,6	
	Méthanol	113,1	81,7	

Certaines études ont montré que l'ordre de stabilité des radicaux issus de l'élimination de l'atome d'hydrogène peut être considéré comme la conséquence du nombre de formes de résonance pointant vers le même hybride particulier, en supposant que la contribution de la conjugaison soit essentiellement la même pour tous les systèmes considérés [3].

Cependant, vous admettez avec nous que le comptage des structures de résonance n'est pas une approche fiable ni systématique. Une chose est sûre qu'une fois le radical formé, son électron non apparié se délocalise sur le noyau benzénique. Cette redistribution de la densité électronique interne produit des changements structuraux considérables, qui affectent l'aromaticité originale de l'anneau. Pour tester cette hypothèse et trouver le lien entre la stabilité des radicaux d'abstraction H et le changement d'aromaticité, nous avons calculé les valeurs des HOMA liées au cycle benzénique des molécules mères et à tous les radicaux issus de l'élimination d'un atome H. nous avons effectué ce calcul en phase gazeuse et nous pouvons observés les résultats dans le tableau II.

Tableau II : Valeurs des HOMA du cycle benzénique des molécules étudiées et des radicaux dérivés en phase gazeuse.

Antioxydants	ArO-H	ArO $\dot{\text{O}}_{(1)}$	ArO $\dot{\text{O}}_{(2)}$	ArO $\dot{\text{O}}_{(3)}$
ACin	0,986	0,985		
ACaf	0,969	0,963	0,338	0,561
AFer	0,972	0,970	0,379	
Ao-coum	0,975	0,976	0,416	
Ap-coum	0,982	0,985	0,387	
ASin	0,978	0,972	0,339	

Les valeurs des HOMA répertoriées dans le tableau II montre qu'elles sont comprises entre 0,969 et 0,986 pour les molécules mères, qui ont une forte aromaticité. Lorsqu'un atome H est retiré de l'un des groupes OH, ces valeurs diminuent généralement et montrent la perte d'aromaticité par l'anneau. De plus, plus la désaromatisation est grande, plus la stabilité du radical est élevée. Par conséquent, la désaromatisation induite est la plus prononcée lorsque l'atome H est expulsé du groupe OH en position para. Nous prenons par exemple le cas de l'ACaf pour qui le radical O $_{(2)}$ a le plus faible HOMA de 0,338, suivi du radical O $_{(3)}$ (0,561) et

du radical $O_{(1)}$ (0,963), alors, nous déduisons l'ordre de stabilité suivant de ses radicaux : radical $ArO_{(1)}$ < radical $ArO_{(3)}$ < radical $ArO_{(2)}$.

Ce constat paradoxal peut être compris en termes de compensation : les radicaux étant naturellement instable, la perte de stabilité aromatique tente de compenser leur instabilité intrinsèque. Toutes ces observations semblent aller dans le même sens que les résultats rapportés dans une étude récente de Lin et *al* (2021) [63]. Qui a utilisé divers indices d'aromaticité pour étudier systématiquement la relation entre l'aromaticité et la stabilité thermodynamique des hétérocycliques α -méthyles. Dans une symbiose parfaite avec la connaissance générale selon laquelle l'aromaticité est porteuse de stabilité thermodynamique, leurs calculs ont montré que plus l'aromaticité des hétérocycliques de forme originale est élevée, plus la stabilité thermodynamique des radicaux correspondants est élevée.

Cependant, il faut noter que la règle précédente concernant la désaromatisation n'est utile que lorsqu'il s'agit de prédire le site le plus actif au sein de la même molécule et ne doit pas être utilisée pour comparer des radicaux émergeant de différentes molécules. Pour une simple illustration, nous considérons les molécules de ACaf et AFer. Le tableau II montre que le HOMA du radical $ArO_{(2)}$ de l'ACaf est de 0,338 alors que celui du radical $ArO_{(2)}$ de l'AFer est de 0,379. Ainsi, la rupture homolytique de l'atome H du groupe $O_{(2)}$ -H de l'AFer nécessite moins d'énergie que celle nécessaire pour séparer le H du groupe $O_{(2)}$ -H de l'ACaf.

III-3- Mécanisme SPLET (Sequential Proton Loss Electron Transfer)

La première étape de ce mécanisme consiste en la dissociation hétérolytique d'une liaison O-H. Alors, le tableau III ci-dessous, présente les affinités protonique (PA) et les enthalpies de transfert d'électrons (ETE) des antioxydants étudiés en phase gazeuse et solutions polaires (eau et méthanol). En phase gazeuse, les valeurs de PA sont comprises entre 321,4 et 343,6 kcal/mol, la plus petite valeur est associée au groupe $O_{(2)}$ -H de l'ACaf et la plus grande valeur associée au groupe $O_{(1)}$ -H de l'Ao-coum. Nous notons également qu'en phase gazeuse, la liaison $O_{(2)}$ -H pour tous les antioxydants étudiés possède la plus petite valeur de PA et doit être la plus susceptible de subir une rupture hétérolytique. Ce groupe correspond à la position para par rapport au groupement portant la fonction carboxyle excepté l'Ao-coum (ortho) et l'acide ACin qui n'en possède pas. En solvants polaires (eau et méthanol), cela s'applique à la liaison O_1 -H pour toutes les molécules étudiées, sauf pour l'ACaf dans le méthanol où $O_{(2)}$ -H a le PA la plus petite de 181,7 kcal/mol.

D'après les résultats consignés dans le tableau III, nous remarquons que les valeurs de PA chutent considérablement lorsqu'on passe de la phase gazeuse aux solvants polaires (eau et méthanol), suivant l'ordre phase gazeuse > méthanol > eau. Ce qui peut être liée à la grande stabilité de l'anion et du proton en solution par rapport à la phase gazeuse. Etant donnée que plus les PA sont faibles, plus l'activité antioxydante est élevée, nous pouvons déduire l'ordre d'activité antioxydante en considérant les AP les plus faibles : ACin < AFer < ASin < Ao-coum < Ap-coum < ACaf en phase gazeuse, qui passe à Ap-coum < Ao-coum < AFer < ASin < ACin < ACaf en milieu méthanol et Ap-coum < AFer < ACaf < Ao-coum ~ ASin < ACin en milieu aqueux.

Après dissociation du proton, l'étape suivante de ce mécanisme est le transfert d'un électron de ArO^- au radical libre. La capacité à libérer cette densité électronique, qui est mesurée par l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE), indique avec quelle facilité la forme anionique de l'antioxydant complète cette étape. Les valeurs ETE répertoriées dans le tableau III sont comprises entre 64,7 et 96,6 kcal/mol en phase gazeuse et 106,6 et 144,9 kcal/mol en solution polaire (eau et méthanol). En phase gazeuse, le site $\text{O}_{(2)}$ a la plus faible valeur de l'ETE pour toutes les molécules, sauf dans le cas de l'ACaf pour lequel le site O_3 possède la plus petite valeur de ETE et l'ACin qui ne possède qu'un seul site à l'instar de $\text{O}_{(1)}$. Nous pouvons donc s'attendre à ce que ces sites ($\text{O}_{(2)}$ pour tous, sauf l'ACaf $\text{O}_{(3)}$ et ACin $\text{O}_{(1)}$) soient enrichis en densité électronique supplémentaire par un radical libre. De plus, en regardant les valeurs d'ETE les plus basses dans le milieu gazeux, la forme anionique de l'ASin est la plus apte à piéger un électron d'un radical libre, suivie respectivement par celle de l'ACaf, AFer, Ao-coum, Ap-coum et ACin.

Contrairement aux PA, les valeurs d'ETE augmentent en solutions (eau et méthanol), mais leur augmentation est moins prononcée que la diminution associée aux valeurs des PA. Ainsi, l'effet global est une diminution de l'énergie nécessaire pour passer à la deuxième étape de ce mécanisme par rapport à la phase gazeuse. Ce résultat peut s'expliquer par la grande solubilité de l'anion (ArO^-) dans les solvants polaires (eau et méthanol). Nous notons également que le site O_2 possède la valeur de ETE la plus faible dans les deux solvants pour toutes les molécules sauf l'ACaf pour qui le site O_3 présente la plus petite valeur de l'ETE de 109,1 kcal/mol dans le méthanol et l'ACin qui n'a qu'un seul site O_1 . Conformément aux valeurs de ETE les plus basses, l'ordre d'activité antioxydante de ces molécules est le suivant : ACin < Ao-coum < Ap-coum < AFer < ACaf < ASin dans l'eau et le méthanol et cet ordre est très proche de celui observé en phase gazeux.

Tableau III : Affinité protonique (PA) et enthalpie de transfert d'électron (ETE) des molécules étudiées en fonction du milieu, en kcal/mol

Antioxydants	Milieu	PA			ETE		
		O ₍₁₎ -H	O ₍₂₎ -H	O ₍₃₎ -H	O ₍₁₎ -H	O ₍₂₎ -H	O ₍₃₎ -H
ACin	Gaz	339,3			96,6		
	Eau	180,5			153,0		
	Méthanol	183,5			144,9		
ACaf	Gaz	341,7	321,4	326,8	94,0	79,4	67,6
	Eau	181,0	185,1	182,6	135,3	109,3	113,9
	Méthanol	184,5	181,7	184,9	134,5	114,7	109,1
AFer	Gaz	340,9	331,4		85,3	68,4	
	Eau	181,1	182,0		137,5	110,8	
	Méthanol	184,2	184,7		136,9	109,9	
Ao-coum	Gaz	343,6	329,5		81,6	70,5	
	Eau	180,9	184,0		140,0	113,2	
	Méthanol	184,6	185,7		137,9	113,4	
Ap-coum	Gaz	341,5	328,8		87,9	71,2	
	Eau	181,5	183,8		137,0	113,1	
	Méthanol	241,0	243,0		136,5	112,2	
ASin	Gaz	340,6	330,9		94,3	64,7	
	Eau	180,9	184,3		141,9	107,5	
	Méthanol	184,0	187,1		141,1	106,6	

III-4- Mécanisme SET-PT (Setpwise Electron Transfer Proton Transfer)

Ce mécanisme consiste au transfert d'électron suivi d'un transfert de proton décrit par deux paramètres qui sont le IP et le PDE. Les valeurs de IP et PDE des antioxydants étudiés en phase gazeuse et solutions polaires (eau et méthanol) calculées sont reportées dans le tableau IV. Les données de ce tableau révèlent que les valeurs de IP sont comprises entre 520,9 et 599,4 kcal/mol en phase gazeuse, 532,1 et 548,3kcal/mol dans l'eau et 493,2 et 604,0 kcal/mol dans le méthanol. L'activité antioxydante augmente avec les valeurs des IP les plus basses. Ainsi, nous pouvons déduire l'ordre suivant de l'activité antioxydante des molécules dans les trois environnements :

ACin < Ao-coum < Ap-coum < ACaf < AFer < ASin en phase gazeuse, ACin ~ Ao-coum < Ap-coum < ACaf < AFer < ASin dans l'eau et Ap-coum < ACin < Ao-coum < ACaf < AFer < ASin dans le méthanol. Ces motifs sont très différents de ceux obtenus avec les BDE. Par ailleurs, si la réaction devait suivre cette voie, alors l'ordre d'activité antioxydante devrait être différent de celui déduit de l'analyse des BDE. Ce qui n'est pas étonnant car cela peut être lié au fait que les BDE soient des quantités locales dépendant des positions relatives des substituants, alors que les IP sont des paramètres globaux affectés par la structure de la molécule entière [64]. Nous notons également la diminution de l'IP de la phase gazeuse au solvant aqueux pour toutes molécules sauf l'ASin. Cette diminution montre que le solvant polaire (eau) facilite le transfert d'électrons vers les radicaux libres et donc renforce l'activité antioxydante. Ce résultat est en accord avec de nombreuses études documentées sur les propriétés antioxydantes [65].

La seconde étape de ce mécanisme est caractérisée par l'enthalpie de dissociation du proton (PDE). Ce paramètre permet de déchiffrer le groupe OH thermodynamiquement préféré pour la déprotonation du radical cationique. Ainsi, dans le tableau IV nous pouvons remarquer que la PDE la plus faible dans les trois environnements est associée au groupe OH en position para par rapport au groupement portant la fonction carboxyle pour les molécules AFer, ASin et Ap-coum sauf l'Ao-coum (position ortho) et l'ACin pour qui la plus faible valeur est associée au groupe OH carboxylique. Par contre, la plus faible valeur de la PDE de la molécule d'ACaf est associée au groupe OH en position para dans l'eau et en position méta en phase gazeuse et dans le méthanol. Tout comme les valeurs de l'IP, il y'a diminution des PDE en solution par rapport à la phase gazeuse, ce qui peut être attribué à la forte stabilisation du proton chargé positivement en solution polaire. Ainsi, suivant les valeurs des PDE les plus faibles, nous avons l'ordre d'activité antioxydante suivant : ACin < ASin < AFer < Ao-com ~ Ap-coum < ACaf ; ACin < ASin < AFer < ACaf < Ap-coum < Ao-coum et ASin < ACin < AFer < ACaf < Ap-coum < Ao-coum respectivement en phase gazeuse, dans l'eau et dans le méthanol.

Tableau IV : Potentiel d'ionisation (PI) et enthalpie de dissociation du proton (PDE) des molécules étudiées en fonction du milieu, en kcal/mol.

Antioxydants	Milieux	IP	PDE		
			O ₍₁₎ -H	O ₍₂₎ -H	O ₍₃₎ -H
ACin	Gaz	599,4	-163,4		
	Eau	554,6	-221,5		
	Méthanol	555,8	-227,4		
ACaf	Gaz	582,8	-153,9	-182,0	-194,7
	Eau	536,6	-229,9	-242,1	-240,5
	Méthanol	534,6	-228,1	-238,2	-243,8
AFer	Gaz	577,2	-169,3	-177,4	
	Eau	532,1	-228,6	-239,2	
	Méthanol	532,8	-226,9	-238,1	
Ao-coum	Gaz	591,0	-165,8	-192,1	
	Eau	548,3	-227,4	-251,9	
	Méthanol	549,1	-226,7	-250,8	
Ap-coum	Gaz	590,8	-161,3	-192,1	
	Eau	546,7	-228,1	-251,1	
	Méthanol	604,0	-226,5	-250,0	
ASin	Gaz	520,9	-86,0	-172,2	
	Eau	526,6	-223,3	-234,8	
	Méthanol	493,2	-221,9	-199,5	

III-5- Mécanisme thermodynamiquement préféré

Pour déterminer le mécanisme le plus adapté dans la description de l'activité antioxydante du point de vue thermodynamique, plusieurs chercheurs se sont appuyés sur la comparaison des paramètres thermodynamiques caractérisant la première étape de chaque mécanisme [3]. Ainsi, dans le cadre de notre travail, nous avons appliqué la même approche afin de déterminer le mécanisme thermodynamiquement préféré. Cependant, il convient de rappeler que les valeurs de PA et IP décrivent la première étape des mécanisme SPLET et SET-PT respectivement, tandis que les valeurs des BDE décrivent la voie unique du mécanisme HAT. D'après les tableaux I, III et IV, les valeurs des BDE sont plus petites que

les valeurs des PA et IP dans les trois environnements ce qui montre que le mécanisme HAT est le plus favorable du point de vue thermodynamique pour décrire l'activité antioxydante des six (06) molécules dans les trois (03) milieux. Ainsi, l'ACin affiche l'activité antioxydante la plus faible par rapport aux autres en phase gazeuse et en solution (eau), l'Ap-coum en solvant méthanol, l'ACaf et ASin l'activité antioxydante la plus élevée en phase gazeuse et solvant (eau et méthanol) respectivement.

III-6- Réactivité

III-6-1- Orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières (FMO) c'est-à-dire l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) sont très largement utilisées comme indices pouvant expliquer la réactivité des systèmes moléculaires [66]. Généralement, on peut se fier à la distribution électronique dans ces orbitales pour prédire le site le plus privilégié des radicaux libres et autres agents réactifs [67]. Des études antérieures ont montré que la capacité de piégeage des radicaux libres des composés phénoliques peut être liée à l'énergie de l'orbitale HOMO de telle sorte que les molécules avec des énergies d'HOMO plus élevées sont susceptibles d'être plus actives en raison de la capacité de don d'électrons plus forte [3]. Pour vérifier cette « règle d'HOMO » et évaluer la réactivité locale des antioxydants étudiés dans ce travail, les FMO de ces antioxydants ont été calculés dans les trois (03) environnements (gaz, eau et méthanol). La figure 6 montre la distribution de la densité électronique des FMO de ces antioxydants en phase gazeuse ainsi que les valeurs des énergies électroniques associées aux HOMO et LUMO dans les trois (03) environnements. Ces valeurs sont exprimées en eV.

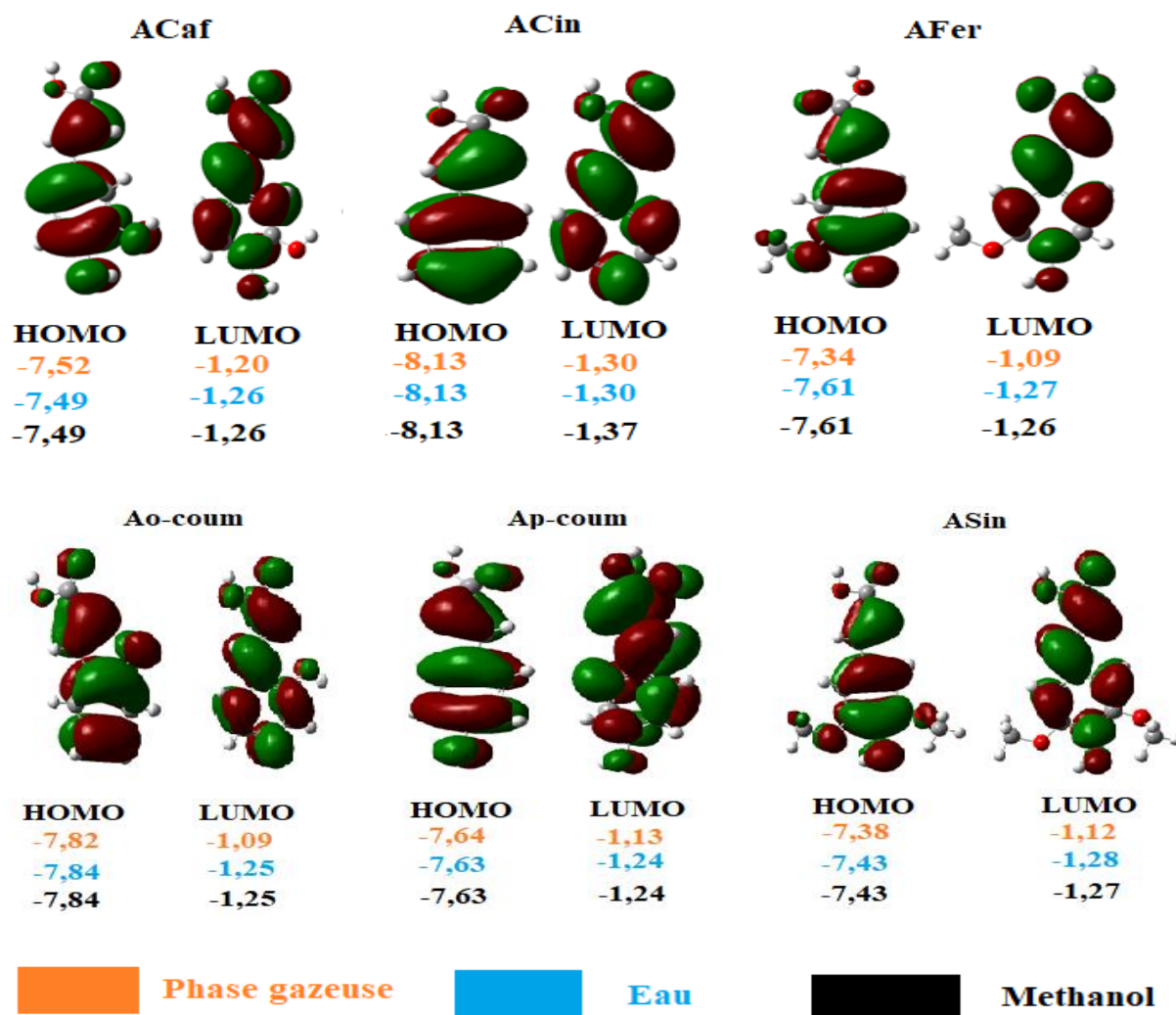


Figure 5 : Orbitales moléculaires frontières (FMO) des systèmes étudiés et leurs énergies calculées en fonction du milieu.

Cette figure montre que les densités électroniques des HOMO et LUMO sont délocalisées sur la majeure partie de ces molécules. Ces densités sont plus concentrées sur les atomes O et les atomes C du cycle benzénique ce qui montre que ces atomes sont le site d'attaque privilégié des radicaux libres. De plus, l'HOMO de ces molécules est majoritairement localisée sur l'atome C du cycle benzénique. Nous pouvons dire que la présence de cette double liaison permet une bonne délocalisation.

Par ailleurs, nous remarquons que les énergies d'HOMO sont comprises entre -8,13 et -7,43 eV en milieu gazeux et entre -8,13 et -7,43 eV en solvants polaires (eau et méthanol). Les molécules d'acide férulique et d'acide cinnamique ont respectivement les énergies d'HOMO les plus hautes et les plus basses qui sont estimées à -7,34 et -8,13 eV. En prenant en compte la validité de la « règle d'HOMO », l'acide férulique est être le plus fort donneur

d'électrons en phase gazeuse et l'acide cinnamique le plus faible. De même, en phase polaire, l'acide sinapique est pris comme meilleur donneur d'électrons avec l'énergie d'HOMO la plus élevée estimée à -7,43 eV.

Cependant, après comparaison des énergies d'HOMO, nous en avons déduit les ordres suivants de donneur d'électrons en phase gazeuse et solution respectivement : ACin < Ao-coum < Ap-coum < ACaf < ASin < AFer et ACin < Ao-coum < Ap-coum < AFer < ACaf < ASin. L'ordre de donneurs d'électrons en solutions (eau et méthanol) corrobore au moins l'un des modèles d'activité antioxydante prédits sur la base des divers descripteurs thermodynamiques. Il s'agit de la tendance d'activité antioxydante donnée par le descripteur thermodynamique ETE (Electron Transfer Enthalpy) dans les solvants polaires (eau et méthanol). Cette observation pourrait confirmer l'efficacité de la « règle d'HOMO ».

III-6-2- Indices globaux de réactivité

Les valeurs des descripteurs de réactivité sont répertoriées sur la figure 6.

L'électronégativité quant à elle, est une mesure de la tendance à attirer les électrons dans une liaison chimique et est définie comme le négatif du potentiel chimique dans la DFT [68]. Les valeurs consignées sur la figure 6 montrent que l'électronégativité est comprise entre 4,221 et 4,713 eV en phase gazeuse, 4,355 et 4,751 eV en milieu aqueux et entre 4,351 et 4,749 eV en milieu solvant méthanol. La plus grande valeur de l'électronégativité appartient à la molécule d'ACin et la plus petite valeur à la molécule d'ASin dans les trois (03) environnements. Nous pouvons en déduire l'ordre suivant de réactivité en milieu gazeux et solvants polaires respectivement : AFer < ASin < ACaf < Ap-coum < Ao-coum < ACin et ASin < ACaf < AFer < Ap-coum < Ao-coum < ACin.

La dureté chimique est la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. La molécule est autant plus stable que sa dureté est grande, et par conséquent moins réactive. Nous constatons qu'en phase gazeuse, les antioxydants étudiés ont une plus grande dureté par rapport aux milieux solvants. En comparant la dureté de ces antioxydants, l'on constate que l'ACin est la plus stable peu importe le milieu. On observe également que les valeurs de dureté sont très proches les unes des autres et montrent l'ordre de réactivité suivant en phase gazeuse et solvant polaire respectivement : ACin < Ao-coum < Ap-coum < ACaf < ASin < AFer et ACin < Ao-coum < Ap-coum < AFer < ACaf < ASin.

L'électrophilicité est une grandeur qui renseigne sur le pouvoir électrophile. Plus l'indice d'électrophilicité est élevé, plus le système est électrophile. Nous remarquons qu'en phase gazeuse, la valeur de l'indice d'électrophilicité de l'Ap-coum est plus élevé tandis que l'AFer a la valeur la plus faible. Cependant, dans le milieu solvant polaire (eau et méthanol), l'ASin a la plus petite valeur d'indice d'électrophilicité et donc moins électrophile. Ainsi, l'indice d'électrophilicité montre la tendance suivante en phase gazeuse : $AFer < ACaf < ACin < ASin < Ao-coum < Ap-coum$; $ASin < ACaf < Ap-coum \sim AFer < Ao-coum < ACin$ dans le méthanol et $ASin < Ap-coum \sim AFer < ACin < ACaf < Ao-coum$ dans l'eau.

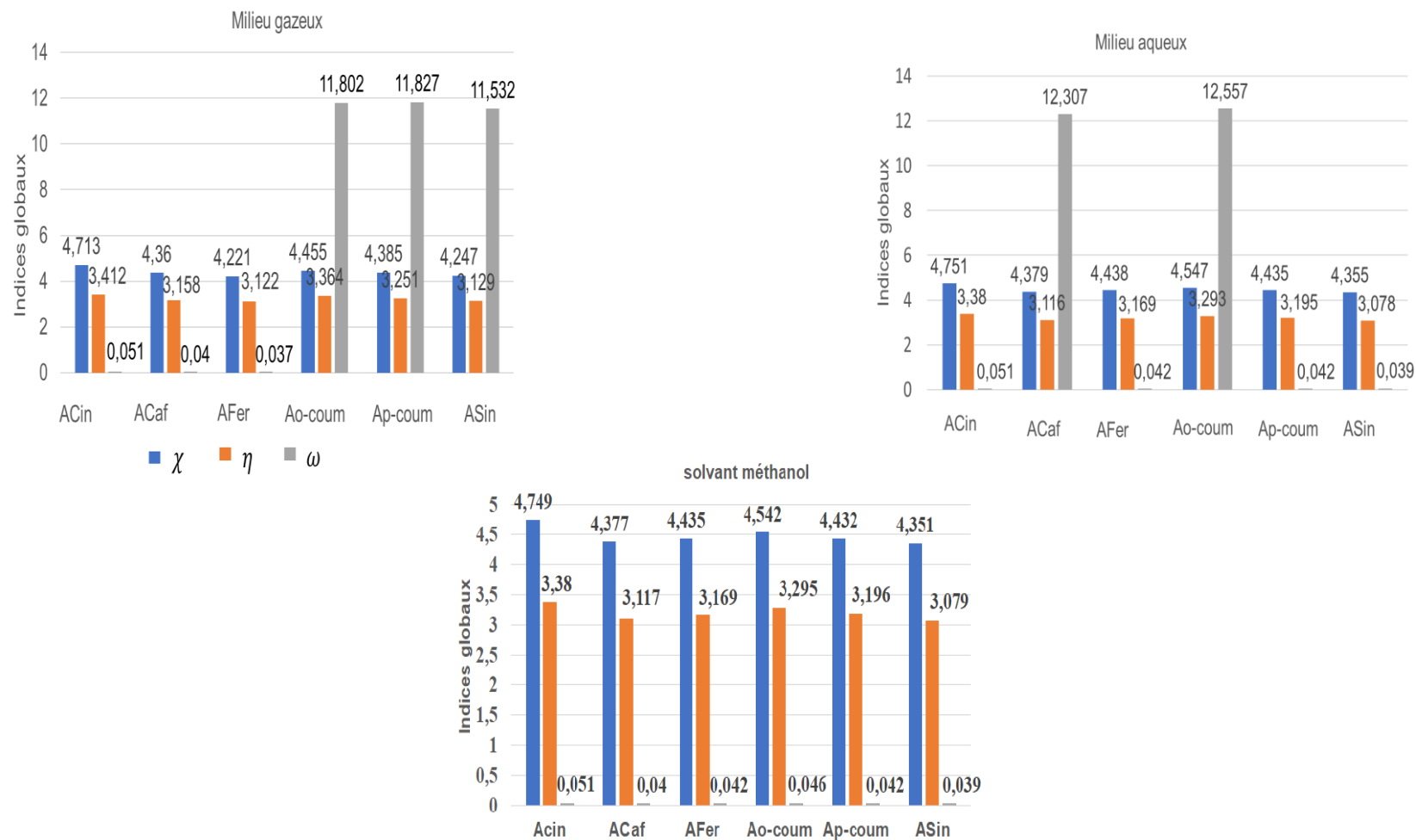


Figure 6 : Indices globaux de réactivité calculés (en eV) en fonction du milieu : χ : Électronégativité, η : Dureté chimique et ω : Electrophilicité

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'activité antioxydante de l'acide cinnamique et de cinq (05) de ses dérivés a été soumise à une investigation conformément aux 3 mécanismes possibles de piégeage des radicaux libres (HAT, SPLET et SET-PT) en phase gazeuse et dans le solvant polaire. Au vu des résultats obtenus, nous constatons que le mécanisme HAT (Hydrogen Atom Transfer) est thermodynamiquement la voie la plus favorable pour décrire l'activité antioxydante dans les trois (03) milieux. D'après ce mécanisme, l'ACin a l'activité antioxydante la plus faible avec une valeur de la BDE de 331,9 et 123,0 kcal/mol respectivement en milieu gazeux et dans l'eau. Dans le méthanol, l'Ap-coum est la molécule la moins antioxydante avec une BDE de 165,5 kcal/mol. L'ACaf et l'ASin présentent les activités antioxydantes les plus élevées en milieu gazeux et solvants (eau et méthanol) respectivement. Nous remarquons également que les solvants impactent considérablement sur les enthalpies des espèces chargées, ce qui explique certaines variations de l'affinités protoniques (PA) et des enthalpies de dissociation du proton (PDE) lors du passage de la phase gazeuse aux solutions polaires. Ces résultats sont confirmés par les valeurs des indices globaux de réactivité de ces antioxydants en phase gazeuse et solutions polaires. Les calculs HOMA montrent que la stabilité des radicaux augmente avec la perte de leur aromaticité.

En perspective, il serait fort intéressant de compléter ce travail avec :

- Une analyse QSAR ou QSPR afin d'établir une corrélation entre les structures étudiées et l'activité antioxydante.
- Une étude des indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle afin de déterminer les sites le plus actif de chaque molécule ;
- Une analyse topologique de l'activité antioxydante en calculant l'indice d'hydrophylité pour chacune des molécules afin l'impact de l'eau sur leur propriété antioxydante.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Kalita D., Kar R., Handique J. G., (2012), *A theoretical study on the antioxidant property of gallic acid and its derivatives*, J. Theor. Comput. Chem., 11, 391-402.
- 2- Lyn P., (2002), *Mercury toxicity and antioxidants: part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in treatment of mercury toxicity*, Altern. Med. Rev., 7, 456-471.
- 3- Isamura K. B., Patouossa I., Kaba E.I., Matondo A., Mpiana P. T., (2023), *Computational study of the antioxidant activity of five plant food benzoic acid derivatives: dearomatization and stability of H abstraction radicals*, S. Afr. J. Chem., 77, 111-118.
- 4- Mimouni M. (2016), *Evaluation de l'activité antioxydante des huiles essentielles de Rosmarinus officinalis de deux régions Mostaganem et Relizane*, Mémoire de master, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, Algérie, 1- 52.
- 5- Letizia C. S., Cocchiara J., Lapczynski A., Lalko J., Api A. M., (2005), *Fragrance material review on cinnamic acid*, Food Chem. Toxicol., 43, 925-943.
- 6- Velika B., Kron I., (2012), *Antioxidant properties of benzoic acid derivatives against superoxide radical*, Free Rad. and Antiox., 2, 62-67.
- 7- Skorna P., Michalik M., Klein E., (2016), *Gallica acid: thermodynamics of the homolytic and heterolytic phenolic O-H bonds splitting-off*, Acta Chim Slovaca, 9, 114-123.
- 8- Larauche M., Anton P. M., Garcia-Villar R., Theodorou V., Frexinós J., Bueno L., Fioramonti J., (2003), *Protective effect of dietary nitrate on experimental gastritis in rats*, Br. J. Nutr., 89, 777-786.
- 9- Rahman K. (2007), *Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors*, Clin. Interv. in Aging, 2, 219-236.
- 10- Nibir Y. M., Sumit A. F., Akhand A. A., Ahsan N., Hossain M. S., (2017), *Comparative assessment of total polyphenols, antioxidant and antimicrobial activity of different tea varieties of Bangladesh*, Asian Pac. J. Trop. Biomed., 7, 352-357.
- 11- Lima G., Vianello F., Corrêa C., Campos R., Borguini M., (2014), *Polyphenols in fruits and vegetables and its effect on human health*, Food Nutr. Sc., 5, 1065-1082.
- 12- Macheix J. J., Fleuriet A., Jay-Allemand C., (2005), *Composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*, Presses Polytechnique et Universitaire Romandes, Suisse, 1-192.

- 13- Lamouri K., Benmesbah L., (2022), *Evaluation de l'activité antioxydante d'Artemisia campestris L*, Mémoire de Master, Université Mohamed Boudiaf - M'sila, Algérie, 1-36.
- 14- Damian-reyna A., Gonzales-hernandez J. C., Chavez-parga M. C., (2016), *Current procedures for extraction and purification of citrus flavonoids current extraction of citus*, Revue of Colombia Biotechnology, 18,135-147.
- 15- Djemai Z. S., (2009), *Etude de l'activité biologique des extraits du fruit de Zizyphus lotus L*, Mémoire Magister, Université -El Hadj Lakhder -Batna, Algérie, 1-60.
- 16- Fabre G., Bayach I., Berka K., Paloncyová M., Starok M., Rossi C., Duroux J. L., Otyepka M., Trouillas P., (2015), *Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes*, Chem. Comm., 51, 7706-7713.
- 17- Leung F. Y., (1998), *Trace elements that act as antioxidants in parenteral micronutrition*, J. Nutr. Biochem., 9, 304-307.
- 18- Rahmani M., (1989), *Mise au point sur le rôle des pigments chlorophylliens dans la photo-oxydation de l'huile d'olive vierge*, Olivae, 26, 30-32.
- 19- Rahmani M., Saad L., (1989), *Photooxydation des huiles d'olive : influence de la composition chimique*, Rev. Franç. Corps Gras, 36, 355-360.
- 20- Kiritsakis A., Osman M., (1995), *Effet du bêta-carotène et de l'alphatocophérol sur la stabilité photo-oxydative de l'huile d'olive*, Olivae, 56, 25-28
- 21- Martry C., Berset C., (1988), *Degradation products of trans-beta-carotene produced during extrusion cooking*, J. Food Sci., 53, 1880-1886.
- 22- Minguez-Mosquera M. I., Jaren-Galan M., (1995), *kinetics of the decolouring of carotenoid pigments*, J. Sci. Food Agric., 67, 153-161.
- 23- Steenson D. F., Min D. B., (2000), *Effects of beta-carotene and lycopene thermal degradation product on oxidative stability of soybean oil*, J. Am. Oil Chem. Soc., 27, 1153-1160.
- 24- Fengde W., Guihua F., Kaoshan C., (2009), *Defense responses of harvested tomato fruit to burdock fructooligosaccharide, a novel potential elicitor*, Postharvest Biology and Technology, 52,110-116.
- 25- Benoîte B., Herve A., Yolande P., (2007), *Carnitine is associated with fatty acid metabolism in plants*, Plant Physio. Biochemi., 45, 926-931.
- 26- Frankel E. N., (2007), *Antioxidants in food and biology: Facts and Fiction*. Oily Press, 1-268.

- 27- Richard W., (2013), *Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France. 1-274.
- 28- Sen S., Chakraborty R., Sridhar C., Reddy Y. S. R., De B., (2010), *Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect nitrogen species*, Inter. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 3, 91-100.
- 29- Mohammedi Z., (2006), *Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région du Tlemcen*, Mémoire de master, Université Abou Bakr Belkaid Tlemcen, Algérie, 1-105.
- 30- Saulnier L., Vigouroux J., Thibault J. F., (1995), *Isolation and partial characterization of feruloylated oligosaccharides from maize bran*. Carbohydrate Res., 272, 241-53.
- 31- Tigrine N., (2016), *Activité antioxydante des extraits d'écorce et de pulpe de citrus limon et citrus sinensis*, Mémoire de master, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie, 1- 44.
- 32- Schrödinger E., (1926), *Schrödinger*, Annals of Physics, 79, 1-734.
- 33- Born M., Oppenheimer R., (1927), *On the quantum theory of molecules*, Annals of Physics., 84, 1- 457.
- 34- Selmi L., Meziane B. T., Meziane S., (2019), *Etude théorique par la méthode DFT de la réactivité anticorrosive d'une série d'acides aminés et aminophosphonique*. Mémoire de master, Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana, Algérie, 1- 61.
- 35- Hartree D. R., (1928), *Mathematical Proceedings of the Cambridge*, Philos. Soc, 24, 89-110.
- 36- Fock V., (1930), *Approximation method for solving the quantum mechanical many-body problem*, Z. Phys., 61, 126-148.
- 37- Slater J. C., (1930), *Note on Hartree's Method*, Phys. Rev., 35, 210.
- 38- Roothan C. C. J., (1951), *New Developments in Molecular Orbital Theory*, Rev. Mod. Phys., 23, 69.
- 39- Hohenberg P., Kohn W., (1964), *Inhomogeneous Electron Gas*, Phys. Rev., 136, B864-B871.
- 40- Kohn W., Sham L. J., (1965). *Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*, Phys. Rev., 140, A1133- A1138.
- 41- Colas C., (2006), *Développement de méthodes physico-chimiques pour le Contrôle de la médication par l'Harpagophytum et l'Eleutherococcus, principes actifs utilisés en phytothérapie équine*, Thèse de doctorat, Ecole polytechnique Paris, France, 1-277.

- 42- Burke K., Perdew J. P., Wang Y., (1998), *Electronic Density Functional Theory. Derivation of a Generalized Gradient Approximation: The PW91 Density Functional*, Springer Link, 81-111.
- 43- Koch W., Haulthausen M. C., (2001), *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Second Edition, WILEY-VCH Verlag GmbH, 1- 295.
- 44- Teyar B., Belkhiri L., (2017), *Etude DFT des complexes d'actinides à valence métallique élevée. Mode de liaisons métal - ligand et propriétés physico-chimique*, Mémoire de Magister. Université frères Mentouri – constantine, Algerie 1-85.
- 45- Labet V, (2009), *Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des bases de l'ADN – Définition de nouveaux outils théoriques d'étude de la réactivité chimique*, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier – Grenoble I, France, 1- 295.
- 46- Beghdad N., Beghdad L., (2018), *Extraction de la curcumine du Curcuma, étude de ses propriétés par DFT et évaluation de ses activités antibactérienne, antioxydante et antiinflammatoire*, Mémoire de Master, Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana, algerie, 1- 80.
- 47- Kurilich A. C., Juvic J. A., (1999), *Quantification of carotenoid and tocopherol antioxidant in Zea mays*, J. Agric Food Chem., 47, 1948-1955.
- 48- Kähkönen M. P., Heinonen M., (2003), *Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons*, J. Agric. Food Chem., 51, 628-633.
- 49- Alisi I. O., Uzairu A., Abechi S. E., (2020), *Molecular design of curcumin analogue with potent antioxidant properties and thermodynamic evaluation of their mechanism of free radical scavenge*, Bull Natl Res Cent, 1- 44.
- 50- Vásquez-Espinal A., Yañez O., Osorio E., Areche C., Olimpo G. B., Ruiz L. M., Cassels B. K., Tiznado W., (2019), *Theoretical study of the Antioxidant Activity of Quercetin Oxidation Products*, Front Chem, 7, 1-10.
- 51- Kruszewski J., Krygowski T. M., (1972), *Definition of aromaticity basing on the harmonic oscillator model*, Tetrahedron Lett., 13, 3839-3842.
- 52- Sadasivam K., Kumaresan R., (2011), *A comparative DFT study on the antioxidant activity of apigenin and scutellarein flavonoid compound*, Molecular Physics, 109, 839-852.
- 53- Chabi R. D., Mta K. H., Kpotin G. A. Kuevi U. A., Atohou Y. G. S., Mensah J. B., (2017), *Comparative Study of the Antioxidant Properties of Trolox, Ascorbic Acid and Butyl Hydroxytolene (BHT) by the Methods of Quantum Chemistry*, J. Chem. Pharm. Res., 9, 231-236.

- 54- Moncomble A., Tognetti V., (2014), *Fonction de Fukui : un outil pour l'étude de la reactivite chimique*, le Bulletin de l'Union des Professeurs de Physique et de Chimie, 108, 239-254.
- 55- Arthur L., Pierre L., Benjamin G., Servane G., (2023). *Cluster-Specific Predictions with Multi-Task Gaussian Processes*, J. machine learning res., 24, 1-438.
- 56- Binkley J. S., Pople J. A., Hehre W. J., (1980), *Self-consistent molecular orbital method. 21. Small split-valence basis sets for first-row elements*, J. Am. Chem. Soc., 102, 939 - 947.
- 57- Sanchez-Marquez J., Zorrilla D., Sanchez-Coronilla A., Desiree M de los Santos, Navas J., Fernandez-Lorenzo C., Alcantara R., Martin-Calleja J., (1026), *Introducing « UCA-FUKUI » software : reactivity-index calculations*, J. Mol. Model, 20(2492), 1-13.
- 58- Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A., Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi T., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas Ö., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., (2009), *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian inc. Wallinford.
- 59- Zheng Y. Z., Deng G., Liang Q., Chen D. F., Guo R, Lai R. C., (2017), *Antioxidant activity of quercetin and its glucosides from propolis: A theoretical study*, Sci Rep, 7, 1-11.
- 60- Bartmess J. E., (1994), *Thermodynamics of the Electron and the Proton*, J. Phys. Chem., 98, 6420-6424.
- 61- Rimarcik J., Lukes V., Klein E. Michal I., (2010), *Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N-H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine*, J. Mol. Struct. Theochem., 952, 25-30.

- 62- Gordon M. S., Jensen J. H., (1996), *Understanding the Hydrogen Bond Using Quantum Chemistry*, Acc. Chem. Res., 29, 536-543.
- 63- Lin L., Zhu J., (2021), *Antiaromaticity-promoted radical stability in α -methyl heterocyclics*, J. Org. Chem., 86,15558-15567.
- 64- Wright J. S., Johnson E. R., Dilabio G. A., (2001), *Predicting the activity of phenolic antioxidants: Theoretical method, analysis of substituent effect, and application to major families of antioxidants*, J. Am. Chem. Soc.,123,1173-1183.
- 65- Fifen J. J., Nsangu M., Dhaouadi Z., Motapon O., (2011), *Solvent effects on the antioxidant activity of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid: DFT and TD-DFT studies*, Comput Theor. Chem., 966, 232-243.
- 66- Ali A., Khalid M., Abid S., Tahir M. N. Iqbal J., Ashfaq M., Kanwal F., Lu C, Rehman M., (2020), *Green synthesis, SC-XRD, non-covalent interactive potential and electronic communication via DFT exploration of pyridine-based hydrazone*, Crystals, 10, 1-20.
- 67- Xue Y., Zheng Y., An L., Dou Y., Liu Y., (2014), *Density functional theory study of the structure-antioxidant activity pf polyphenolic deoxybenzoins*, Food Chem., 151, 198-206.
- 68- Parr R. G., Yang W., (1989), *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 9, 1- 352.