

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMÈRI DE TIZI-OUZOU



**Mémoire**

Présenté pour l'obtention du grade de MASTER

**en CHIMIE**

Option : *chimie pharmaceutique*

**Thème**

**MODELISATION MOLECULAIRE DU POUVOIR  
ANTIOXYDANT DES COMPOSES PHENOLIQUES**

Présenté par :

- **AIT KACI Leticia**
- **BOUFELLAH Ghania**

Soutenu le 22 Octobre 2020, devant le jury :

<b>Mr M.A. BENMENSOUR</b>	<b>MCA - UMMTO</b>	<b>Président</b>
<b>Mme L. KRIM</b>	<b>MAA-UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme K. BAKHOUCHE</b>	<b>MCB-UMMTO</b>	<b>Encadreur</b>

Promotion : 2019/2020

## *Remerciements*



Dieu merci pour la santé, la volonté, le courage et la détermination qui nous ont accompagnés tout au long de la préparation de ce mémoire de Master et qui nous ont permis d'achever ce modeste travail.

D'abord, nous tenons à remercier notre promotrice **Mme BAKHOUCHE Kahina** pour ses précieuses orientations et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et que nous ne remercierons jamais assez pour son soutien, sa patience et sa disponibilité. Nous remercions également les membres de jury d'avoir consacré de leur temps pour l'évaluation de ce travail

Enfin, nous tenons également à remercier nos honorables parents en reconnaissance à leur esprit de sacrifice et de dévouement ainsi qu'à leur soutien constant –moral et matériel- et ce, pour nous avoir permis de construire un avenir certain et en même temps réaliser nos rêves.

À la fin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Ghania et Leticia*

# Dédicaces

**J'**ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail

**À** ma très chère grande mère qui me donne toujours espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi,

**À** mes très chers parents pour leur encouragement, soutien, et surtout pour leur amour et sacrifice,

**À** ma chère sœur **FARIDA** qui m'a beaucoup aidé et soutenu, et à son petit ange **MOHAMED AMIR**,

**À** mes deux frères **YACINE** et **BRAHIM**,

**À** celle qui compte beaucoup pour moi qui me donne toujours son amour et sa force, mon âme sœur **KAHINA**,

**À** ma meilleure amie et chère binôme **LETICIA**,

***GHANIA***

À mes chers parents **papa** et **maman**, pour leur sacrifice, amour, tendresse, soutien et prière tout au long de mes études. Je vous souhaite une longue vie pleine de joie et de santé.  
J'espère être à la hauteur de vos espérances.

À mes chères sœurs **Yasmine** et **Lyli**a pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral,

À mon cher frère **Ahmed**, pour son appui et son encouragement.

Je n'oublie pas de remercier vivement mon binôme **Ghania** pour sa patience, son soutien et son amitié,

Merci d'être toujours là pour moi.

***LETICIA***

# SOMMAIRE

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale ..... 1

Référence ..... 4

## CHAPITRE I : ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES COMPOSES PHENOLIQUES

I. Introduction ..... 6

II. Classification des composés phénoliques ..... 7

1. Les phénols simples ..... 7

2. Les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque ..... 7

3. Les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique ..... 8

4. Les coumarines ..... 8

5. Les flavonoïdes ..... 9

6. Les quinones ..... 10

7. Les tanins ..... 10

III. Rôle et intérêt des composés phénoliques ..... 10

1. Chez les végétaux ..... 10

2. Dans l'aliment ..... 11

3. Chez les humains ..... 11

4. Intérêts thérapeutiques .....	12
IV. Pouvoir antioxydant .....	12
1. Stress oxydatif.....	12
2. Radicaux libres.....	13
3. Polyphénols naturels comme antioxydants.....	13
4. Mécanismes d'action contre les radicaux libres .....	14
a. Transfert d'atome d'hydrogène.....	14
b. Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton.....	15
c. Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron.....	15
V. Référence. ....	16

## **CHAPITRE II : METHODES DE CALCULS THEORIQUES**

I. Introduction.....	18
1. Approximation de Born-Oppenheimer .....	19
2. Approximation orbitale et déterminant de Slater.....	20
3. Approximation LCAO .....	20
II. Méthodes de calculs.....	21
1. Méthodes ab initio .....	21
2. Méthodes semi empiriques.....	21
3. Méthode de Hartree-Fock .....	22
4. Méthodes post-Hartree-Fock .....	24

5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) .....	25
a. Principe .....	25
b. Equations de Kohn-Sham .....	27
c. Les fonctionnelles d'échange-corrélation.....	27
c) 1- Approximation locale LDA .....	27
c) 2- Approximation du Gradient Généralisé (GGA).....	28
c) 3- Fonctionnelles hybrides.....	28
▪ La fonctionnelle hybride B3LYP .....	28
▪ La série de fonctionnelles M06 .....	29
6. Les bases d'orbitales atomiques.....	29
7. Logiciel utilisé.....	30
III. Référence.....	31

## **CHPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION**

I. Introduction.....	34
II. Détermination théorique de l'activité antioxydante.....	34
1. Indicateurs physico-chimiques de l'activité antioxydante .....	34
2. Activité antioxydante .....	36
3. Détails des calculs théoriques .....	36
III. Paramètres chimico-physiques du phénol.....	37
1. Réactivité des composés phénoliques .....	39

2. Orbitales moléculaires du catéchol.....	40
3. Charge .....	41
4. Spectre de vibration.....	42
IV. Comparaison entre la réactivité des trois composés phénoliques .....	43
V. Référence.....	45
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>46</b>

## **Résumé**

Les composés phénoliques font l'objet de nombreux travaux car, en plus de leur utilisation comme des agents conservateurs dans les denrées alimentaires, en remplaçant les antioxydants de synthèse, ils interviennent dans le traitement de nombreuses maladies.

Les antioxydants ont la capacité de lutter contre les radicaux libres afin de limiter leurs effets nocifs. Ils ont été décrits comme ayant un grand nombre de propriétés biologiques, anti-inflammatoires, antiallergiques, anti-diabète et anti-cancer.

Dans le cadre de notre étude, nous avons déterminé théoriquement l'activité antioxydante de trois composés phénoliques (phénol, catéchol, 2-méthylphénol). Les grandeurs thermodynamiques (BDE, IP, PDE, PA et ETE), et les paramètres physico-chimiques (géométries, charges, HOMO, LUMO, spectre de vibration) sont calculés en utilisant la méthode semi-empirique PM6 via le code de calcul GAUSSIAN 09.

Les résultats obtenus montrent que, le catéchol est la molécule la plus antioxydante par rapport au phénol et au 2-méthylphénol.

**Mots clés:** PM6, phénol, catéchol, 2-méthylphénol, activité antioxydante, HOMO, LUMO.

## **Abstract**

Phenolic compounds are the subject of many works because, in addition to their use as preservatives in foodstuffs by replacing synthetic antioxidants, they are involved in the treatment of many diseases.

Antioxidants have the ability to donate a hydrogen atom to free radicals to limit their harmful effects. They have been described as having a large number of biological, anti-inflammatory, anti-allergic, anti-diabetes and anti-cancer properties.

The aim of our study is to determine the antioxidant activity of three phenolic compounds (phenol, catechol, 2-methylphenol). The thermodynamic quantities (BDE, IP, PDE, PA and ETE), and the physic-chemical parameters (geometries, charge, HOMO, LUMO, IR spectrum) are calculated using the semi-empirical method PM6 via the GAUSSIAN 09.

The results obtained show that the catechol is the most antioxidant molecule compared to the phenol and the 2-methylphenol.

**Keywords:** PM6, antioxidant activity, phenol, catechol, 2-methylphenol, HOMO, LUMO.

---

## Liste des figures

---

### Chapitre I

<b>Figure 1.</b> Structure du phénol .....	6
<b>Figure 2.</b> Structure des composés phénoliques simples .....	7
<b>Figure 3.</b> Structure chimique de la famille quinone .....	10
<b>Figure 4.</b> Structure chimique de la famille Tanins .....	10

### Chapitre III

<b>Figure 1.</b> Structure optimisée du phénol .....	37
<b>Figure 2.</b> Structures optimisées du (A): phénol, (B): catéchol, (C): 2-méthylphénol .....	39
<b>Figure 3.</b> HOMO (gauche) et LUMO (droite) du catéchol .....	41
<b>Figure 4.</b> Spectre IR de la forme phénol obtenu au niveau PM6 .....	42
<b>Figure 5.</b> Spectre IR de catéchol (gauche) et 2-méthylphénol (droite) obtenu au niveau PM6....	42
<b>Figure 6.</b> Gap énergétique des composés phénoliques.....	43

---

# Liste des tableaux

---

## Chapitre I

<b>Tableau 1</b> : Structure des dérivés de l'acide benzoïque .....	8
<b>Tableau 2</b> : Structure des dérivés de l'acide cinnamique .....	8
<b>Tableau 3</b> : Structure des dérivés de coumarines .....	9
<b>Tableau 4</b> : Différentes structures des flavonoïdes .....	9
<b>Tableau 5</b> : Principaux radicaux libres et leurs structures chimiques .....	13

## Chapitre III

<b>Tableau 1</b> : Paramètres géométriques du phénol calculés au niveau PM6 .....	38
<b>Tableau 2</b> : Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pour les trois molécules étudiées ...	40
<b>Tableau 3</b> : Charges de quelques atomes des trois molécules étudiées .....	41
<b>Tableau 4</b> : BDE, énergies des orbitales HOMO, LUMO des trois molécules .....	43

# *Introduction générale*

**A**u cours de la dernière décennie, une réelle prise de conscience de l'importance d'une alimentation équilibrée riche en fruits et légumes est apparue, en particulier dans le cadre de la prévention de maladies métaboliques.

Une consommation élevée de fruits et légumes a pu être associée à la diminution du risque de plusieurs maladies dans de nombreuses études épidémiologiques [1]. De multiples constituants et micronutriments de ces aliments tels que les fibres, les vitamines, les minéraux et les polyphénols jouent potentiellement un rôle dans cet effet protecteur [2].

Les composés phénoliques sont des micronutriments particulièrement abondants dans les fruits, les céréales et les légumes ainsi que dans des boissons comme le thé, le café ou les jus de fruits. Ces métabolites secondaires, sont impliqués dans de nombreuses facettes des systèmes biologiques des plantes : pigmentation, mécanismes de croissance et de reproduction, protection contre les prédateurs... Ces composés d'intérêt biologique sont caractérisés par la présence d'au moins un motif phénolique (cycle aromatique sur lequel viennent se greffer un ou plusieurs groupements –OH). Une des particularités des polyphénols réside dans leur incroyable diversité, puisque l'on dénombre à l'heure actuelle plus de 8000 composés phénoliques, dont 5000 pour la sous classe des flavonoïdes [3]. Leurs effets positifs qu'ils exercent sur l'organisme humain en leur qualité d'antioxydants ont commencé à être reconnus, notamment dans le domaine de la médecine préventive.

Le terme d'antioxydant est de plus en plus utilisé pour vanter les bienfaits de nombreux produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques [4]. Pour mieux comprendre ce nouvel attrait commercial pour ces molécules réductrices, il est nécessaire de se tourner vers une étape clé de la recherche biomédicale et les mécanismes derrière les notions de radicaux libres et d'antioxydants.

L'importance des antioxydants d'origine naturelle ne cesse de croître ces derniers temps. Ces antioxydants, en tant que constituants alimentaires, semblent contribuer de manière significative à la prévention de certaines maladies comme, les maladies inflammatoires [5], les maladies neurodégénératives [6-8], le cancer [9], les maladies cardiovasculaires [10] et les maladies infectieuses [11]. Les mécanismes d'action de l'activité antioxydante sont divers. Ils impliquent la neutralisation des radicaux libres, la complexation d'ions, des métaux de transition et la réduction des phénomènes oxydatifs et du vieillissement cellulaire [12].

Les systèmes antioxydants sont des molécules naturellement produites par le corps humain (enzymes), ou apportées par l'alimentation. Les antioxydants peuvent avoir un rôle de 'scavenger', c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de piéger les entités oxydantes en captant leur électron libre pour former des entités plus stables [13,14]. Plusieurs études stipulent que l'utilisation des antioxydants peut contribuer à réduire les risques des maladies chroniques et dégénératives [15-18].

L'objectif du travail présenté dans ce mémoire est de mener une étude théorique de l'activité antioxydante de trois composés phénoliques afin de trouver la molécule la plus antioxydante en se basant sur les méthodes de calculs quantiques et à l'aide d'un logiciel Gaussian 09.

Ce manuscrit est présenté en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous avons présenté un bref rappel bibliographique sur le phénol et l'activité antioxydante.
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique (méthode de Hartree-Fock-Roothaan, méthodes DFT).
- Nous avons présenté et discuté dans le dernier chapitre, les résultats obtenus concernant l'étude théorique de l'activité antioxydante des trois molécules proposées.

Nous terminons notre étude par une conclusion générale dans laquelle nous dégageons les principaux résultats de notre travail puis nous citons les perspectives qui en découlent.

## Références

- [1] J. Nève, Nutrition clinique et métabolisme, (2002), 16, 292.
- [2] B. Druzyńska, A. Stepnińska, R. Wolosiak, Acta Scient. Polono. Tech. Aliment, (2007), 6, 27.
- [3] M. Waksmundzka-Hajnos, J. Sherma, Chromatogr. Scie. Series, (2011), 22, 477.
- [4] 3rd international Conference on Polyphenols Applications, The International Society for Antioxidants in Nutrition and Health (ISANH), (2006).
- [5] G.S. Hotamisligil, Nature, (2006), 444, 860.
- [6] A.V. Rao, B. Balachandran, Nutr. Neurosci. (2002), 5, 291.
- [7] J. Hardy, D.J. Selkoe, Science, (2002), 298, 962.
- [8] M.P. Mattson, J. Neurovirol, (2002), 8, 539.
- [9] D. Chen et al., Front Biosci, (2004), 9, 2618.
- [10] Frankel et al., Lancet. (1993), 341, 454.
- [11] M.M. Berger, Nutrition Clinique et Métabolisme 20 (1) .Biochimie. Ed Presse polytechnique et universitaire romande. (2006), 48.
- [12] A. Djeridane, M. Yousfi, B. Nadjemi, D. Boutassouna, P. Stocker, N. Vidal. Food Chem, (2006), 4, 654.
- [13] R. Apak, K. Güçlü, B. Demirata, M. Özyürek, S. E. Çelik, B. Bektaşoğlu, K.I. Berker, D. Özyurt, Molecules, (2007), 12, 1496.
- [14] R. Tsao, Nutrients, (2010), 2, 1231.
- [15] X. Leverve, Intensive Care Med, (2003), 29, 511.
- [16] E.A.M. Al-Sherbini, A. El-Noury, M. El-Rouby, T. Ibrahim, Med. Laser Appl, (2009), 24, 65.
- [17] J.N. Hathcock, A. Azzi, J. Blumberg, T. Bray, A. Dickinson, B. Frei, I. Jialal, C.S. Johnston, F.J. Kelly, K. Kraemer, L. Packer, S. Parthasarathy, H. Sies, M.G. Traber, Am. J. Clin. Nutr, (2005), 81, 736.
- [18] M.S. Refat, S.A. El-Shazly, Eur. J. Med. Chem (2010), 45, 3070.

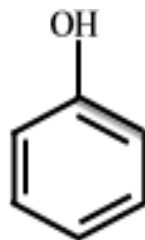
**Chapitre I**  
**Activité antioxydante des composés phénoliques**

## I. Introduction

Depuis une quinzaine d'années, les chercheurs de l'agro-alimentaire s'intéressent de plus en plus à une catégorie d'antioxydants, tels que les polyphénols. La reconnaissance des propriétés antioxydantes de ces composés, leur abondance dans l'alimentation et leur rôle probable dans la prévention des maladies associées à un stress oxydant sont les principales raisons de cet engouement.

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires largement répandues dans le règne végétal étant trouvé dans tous les fruits et les légumes. Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varie entre les différents tissus. Plus de 8000 structures ont été identifiées [1], allant de simples molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins [2]. Ils sont synthétisés par l'ensemble des végétaux et ils participent aux réactions de défense face à différents stress biotiques (agents pathogènes, blessures, symbiose) ou abiotiques (lumière, rayonnements UV, faible température). Les polyphénols contribuent à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume) [3].

Les composés phénoliques sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (**Figure 1**), libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester, hétéroside [4].



**Figure 1.** Structure du phénol.

Les composés phénoliques possèdent plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions (alcoolique OH, carboxylique COOH, ...). Ils sont probablement les composés naturels les plus répandus dans la nature et de ce fait sont des éléments faisant partie de l'alimentation animale. Les composés phénoliques sont des dérivés aromatiques hydroxylés non azotés [5].

D'un point de vue appliqué, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve

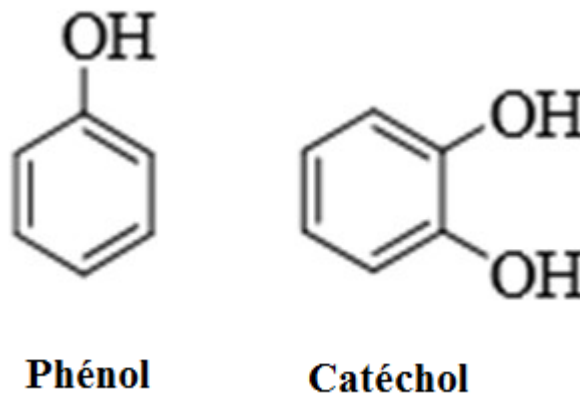
chez les plantes médicinales, alliées à leur difficulté de production. Chez l'homme, ces molécules traces jouent un rôle important en agissant directement sur la qualité nutritionnelle des fruits et légumes et leur impact sur la santé des consommateurs (effet antioxydant, effet protecteur contre l'apparition de certains cancers...) [6].

## II. Classification des composés phénoliques

Les composés phénoliques forment un très vaste ensemble de substances chimiques, ils peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones. Ces molécules sont généralement trouvées conjuguées aux sucres et aux acides organiques [7]. On peut distinguer deux catégories des composés phénoliques: les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes [8].

### 1. Les phénols simples

Les composés phénoliques simples comprenant un noyau aromatique avec un ou plusieurs substituants hydroxylés OH (Figure 2).

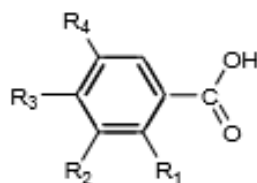


**Figure 2.** Structure des composés phénoliques simples.

### 2. Les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque

Les acides hydroxy benzoïques sont dérivés de l'acide benzoïque et ont une formule de base de type C6-C1. Ils sont souvent libérés après hydrolyse alcaline de matériel végétal.

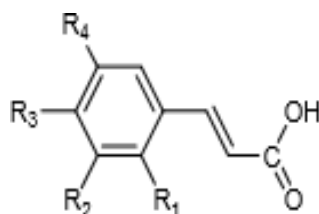
Les principaux acides hydroxy benzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides p-hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, gallique et salicylique (Tableau 1)

**Tableau 1:** Structure des dérivés de l'acide benzoïque.


Acides Benzoliques	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Ac. Salicylique	OH	H	H	H
Ac. P-hydroxy	H	H	OH	H
Ac. Gallique	H	OH	OH	H
Ac. Vanillique	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OH

### 3. Les acides phénoliques dérivés d'acide cinnamique

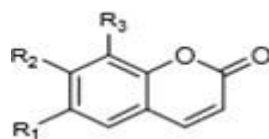
Ces composés phénoliques comprennent une structure en commun constituée d'un noyau aromatique, un ou plusieurs substituants hydroxyles et une chaîne de 3 carbones avec un groupement carboxyle comme nous montrons sur le (Tableau 2).

**Tableau 2:** Structure des dérivés de l'acide cinnamique.


Acides cinnamiques	R1	R2	R3	R4
Ac. Cinnamique	H	H	H	H
Ac. o-coumarique	OH	H	H	H
Ac. m-coumarique	H	OH	H	H
Ac. p-coumarique	H	H	OH	H
Ac. Caféique	H	OH	OH	H

### 4. Les coumarines

Les coumarines et leurs dérivés (Tableau 3) ont la capacité de capter les ERO (Espèce Réactive d'Oxygène).

**Tableau 3:** Structure des dérivés de coumarines.


Coumarines	R1	R2	R3
Ombelliférone	H	OH	H
Esculétine	OH	OH	H
Fraxétol	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
Daphnétol	H	OH	OH
Scopolétol	OCH <sub>3</sub>	OH	H

## 5. Les flavonoïdes

Leurs structures constitués d'un squelette de base de 15 carbones formé de deux noyaux aromatiques à 6 carbones A et B relié par une chaîne de 3 carbone souvent sous forme d'hétérocycle C (voir **Tableau 4**). Les substituants sur l'hétérocycle C donnent les différents sous-groupes des flavonoïdes.

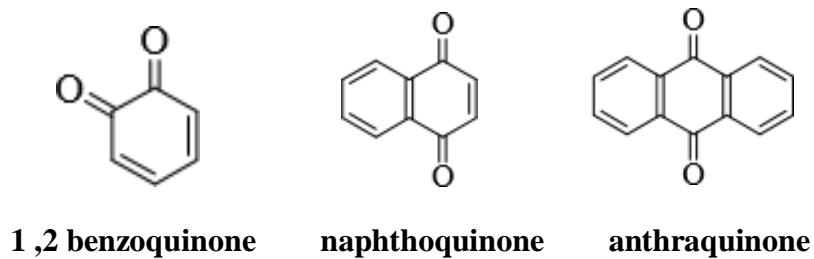
**Tableau 4:** Différentes structures des flavonoïdes.

<b>Flavonols</b> Exp: Quercétine	
<b>Flavones</b> Exp: Apigénine	
<b>Flavanones</b> Exp: Naringinine	

Les flavonoïdes sont connus par leurs capacités de protéger l'organisme contre les effets délétères des agressions oxydantes environnementales, ce sont aussi de bons chélateurs d'ions métalliques.

## 6. Les quinones

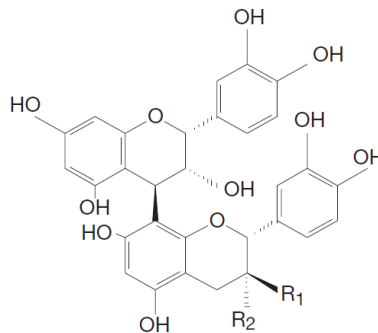
Les quinones sont des composés aromatiques contenant un noyau de benzène avec deux substitutions cétones (**Figure 3**). Elles sont attachées aux dérivés phénoliques simples.



**Figure 3.** Structure chimique de la famille quinone.

## 7. Les tanins

Les tanins (**Figure 4**) sont des substances poly phénoliques avec une structure complexe constituée d'unités répétitives monomériques. Les tanins ont la capacité de fixer les protéines et par conséquent ont le pouvoir d'inhiber la peroxydation lipidique.



**Figure 4.** Structure chimique des tanins.

## III. Rôle et intérêt des composés phénoliques

### 1. Chez les végétaux

Les composés phénoliques peuvent intervenir dans certains aspects de la physiologie de la plante (lignification, régulation de la croissance, interactions moléculaires avec certains

microorganismes symbiotiques ou parasites...), dans les interactions des plantes avec leur environnement biologique et physique (relations avec les bactéries, les champignons, insectes, résistance aux UV); soit directement dans la nature soit lors de la conservation après récolte de certains végétaux; dans les critères de qualité (couleur, astringence, amertume, qualités nutritionnelles...) qui orientent les choix de l'homme dans sa consommation des organes végétaux (fruits, légumes, tubercules...) et des produits qui en dérivent par la transformation; dans les variations de certaines caractéristiques des végétaux lors des traitements technologiques (préparation des jus de fruits, des boissons fermentées...) pendant lesquels apparaissent fréquemment des brunissements enzymatiques qui modifient la qualité du produit fini [5].

Les flavonoïdes sont reconnus par les pollinisateurs, par exemple les insectes, les oiseaux et les animaux, ainsi, l'une des propriétés majeures de ces composés est de contribuer à la couleur des plantes et notamment à celle des fleurs. Or, c'est par la couleur de ses fleurs que la plante exerce un effet attracteur sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs, assurant par ce biais une étape fondamentale de sa reproduction. On peut noter que certains flavonoïdes, en repoussant certains insectes par leur goût désagréable, peuvent jouer un rôle dans la protection des plantes. Certains d'entre eux jouent également un rôle de phytoalexines, c'est-à-dire de métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causée par des champignons ou par des bactéries [9].

## **2. Dans l'aliment**

Dans les aliments, les composés phénoliques peuvent contribuer à l'amertume (principalement les flavanones), l'astringence, la couleur, la flaveur, l'odeur et la stabilité de l'oxydation de l'aliment [10].

## **3. Chez les humains**

Le rôle des composés phénoliques est largement montré dans la protection contre certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leurs propriétés antioxydantes [11]. Spécifiquement, on attribue aux flavonoïdes des propriétés variées: veinotonique, antitumorale, anti-radicalaire, anti-inflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique, antibactérienne, hépatoprotectrice, estrogénique et/ ou anti-estrogénique. Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de récepteurs cellulaires. Les flavonoïdes favorisent la relaxation vasculaire et empêchent

l'agglutinement des plaquettes sanguines. Par conséquent, ils réduisent la coagulation du sang et le rendent plus fluide. Ils limitent l'oxydation des lipides sanguins et contribuent à la lutte contre les plaques d'athérome. Ils sont aussi anxiolytiques et protègent nos artères contre l'athérosclérose et réduisent la thrombose (caillots dans les artères).

#### **4. Intérêts thérapeutiques**

Les composés phénoliques sont des agents antioxydants très puissants. En effet, ils sont capables de piéger les radicaux libres et d'activer les autres antioxydants présents dans le corps. Cette même activité antioxydante permet aux phénols de réguler les radicaux libres bons-mauvais, comme l'oxyde nitrique qui favorise une bonne circulation sanguine, coordonne l'activité du système immunitaire avec celle du cerveau et module la communication entre les cellules de ce dernier [12]. L'activité antioxydante des polyphénols peut s'exercer sur les transporteurs des lipides du sang et tout particulièrement sur le « mauvais » transporteur du cholestérol (les LDL ou les lipoprotéines de faible densité). Les polyphénols empêchent ainsi la formation des LDL oxydés, formation qui prend place lors d'états pathologiques variés caractérisés par un stress oxydatif [13]. Ils aident à combattre l'inflammation et réduisent la fragilité des capillaires, ils réduisent les effets du diabète et protègent la peau contre les rayons ultraviolets en diminuant les dommages causés par les rayons solaires [14]. De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'une alimentation riche en polyphénols diminue le risque des maladies chroniques [15].

### **IV. Antioxydants**

Les antioxydants ont une grande importance dans les systèmes biologiques contre le stress oxydatif qui est la cause de plusieurs maladies telles que : les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, l'inflammation chronique, le diabète, et certains types de cancer et aussi responsable sur le vieillissement humain [16-18].

#### **1. Stress oxydatif**

Le stress oxydatif apparaît donc quand un déséquilibre se forme dans la balance anti/pro-oxydants. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes (exposition importante au soleil, radioactivité artificielle ou naturelle), la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation du tabac et d'alcool, la prise de certains médicaments, la pratique du sport intensif et tout processus susceptible de

surcharger les réactions de détoxification hépatique, notamment une perte de poids importante [19].

## 2. Radicaux libres

Un radical libre est une molécule ou un atome ayant un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui le rend extrêmement réactif. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène. Les radicaux libres sont électriquement neutres ou chargés (ioniques) et comprennent l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), etc (**Tableau 5**).

Les radicaux libres sont des espèces chimiques très instables qui jouent un rôle dans l'action de certains traitements anticancéreux, de même qu'à l'origine du vieillissement. Leur structure comprend un électron célibataire qu'ils cherchent à appairer en attaquant et en endommageant les molécules voisines.

**Tableau 5:** Principaux radicaux libres et leurs structures chimiques.

Radicaux libres	Structures chimiques
Hydroxyle	<b>HO<sup>•</sup></b>
Hydro peroxyde	<b>HOO<sup>•</sup></b>
Peroxyde	<b>ROO<sup>•</sup></b>
Alkoxyde	<b>RO<sup>•</sup></b>
Peroxyde d'hydrogène	<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>
Peroxynitrite	<b>ONOO<sup>•</sup></b>
Anion super oxyde	<b>O<sub>2</sub><sup>•-</sup></b>

## 3. Composés phénoliques naturels comme antioxydants

Les composés phénoliques sont capables d'agir comme des antioxydants [20,21] qui peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Leurs

structures leurs confèrent une activité antioxydante aussi importante. Les groupes hydroxyle des phénols sont bien des donneurs d'atomes d'hydrogènes ; ils peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote, enfin de réaction, le cycle de génération de nouveaux radicaux est interrompu [22,23].

Le processus antioxydant non enzymatique se fait en deux étapes :

- Le composé phénolique (ArOH) piège le radical peroxy  $\text{ROO}^\bullet$  et le convertit en hydroperoxyde  $\text{ROOH}$  réaction (1). Cette réaction donne un radical phénolique  $\text{ArO}^\bullet$  qui se stabilise temporairement par la résonance électronique.
- Le radical  $\text{ArO}^\bullet$  formé peut réagir avec un autre radical peroxy  $\text{ROO}^\bullet$ , pour former un produit non actif réaction (2).



Il peut arriver aussi que le radical  $\text{ArO}^\bullet$  réagisse avec une autre molécule co-antioxydante  $\text{CoAH}$  pour régénérer le radical phénolique, et donc reconstruire une molécule neutre de phénol (ArOH) réaction (3). De même, le radical co-antioxydant  $\text{CoA}^\bullet$  formé peut réagir avec le radical peroxy  $\text{ROO}^\bullet$  réaction (4). Parmi les réactions de régénération du radical phénolique, nous citons la réaction de  $\text{ArO}^\bullet$  avec la vitamine C.



#### 4. Mécanismes d'action des antioxydants contre les radicaux libres

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

##### 1. **Transfer d'atome d'hydrogène (HAT, hydrogenatomtransfer)**

Le radical aryloxy ( $\text{ArO}^\bullet$ ) peut être formé directement par transfert d'hydrogène phénolique vers un radical de haute énergie tel que les radicaux organiques ( $\text{R}^\bullet$ ) formés par exemple au cours de la dégradation des acides gras ou par protéolyse. Ces réactions de transfert d'atome H et/ou d'électrons avec conversion d'un radical très réactif en radical aryloxy stabilisé par résonance sont l'un des principaux mécanismes d'actions antioxydantes des phénols. La capacité du phénol à céder un atome H peut être quantifiée par l'énergie de dissociation

homolytique de la liaison OH (bond dissociation éntalpy, BDE). Plus la BDE d'un phénol est faible, plus son caractère donneur d'hydrogène est fort. L'antioxydant phénolique agit avec le radical libre par transfert d'un atome d'hydrogène via la rupture homolytique de la liaison O-H.



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

Ces deux réactions montrent une dissociation inhomogène de l'hydrogène, la réaction (6) est mesurée par une IP et la réaction (7) par une PDE.



Le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour arracher un électron. Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand. Il peut alors subir une oxydation mono-électronique qui conduit au radical correspondant. Dans le cas d'un phénol ArOH, le radical-cation formé est un acide fort qui se déprotone aussitôt pour conduire à un radical phénoxy ou aryloxy ArO<sup>•</sup>. L'enthalpie de dissociation protonique (PDE) est un paramètre thermodynamique caractérise la 2<sup>ème</sup> partie de mécanisme SET-PT.

## 3. Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (SPLET, Sequential Proton Loss Electron Transfer)

Ce mécanisme (SPLET) représente également un mécanisme de dissociation inhomogène qu'est décrit par une PA (réaction 8) et une ETE (réaction 9).



L'anion ArO<sup>-</sup> et le radical-cation ArOH<sup>•+</sup> ainsi formés sont généralement des entités stables. L'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert de l'électron (ETE) sont des paramètres thermodynamique qui caractérisent le mécanisme SPLET.

## V. Références

- [1] M.W. Hajnos, J. Sherma, *Chromatog. Scie. Series*, (2011), 25, 477.
- [2] J. Dai, R. J. Mumper, *Plant Phen*, (2010), 15, 731.
- [3] F. Visioli, L. Borsani, C. Galli, *Cardiov. Res*, (2000), 47, 419.
- [4] J. Bruneton, *Pharmacognosie*, (1999), 75, 233.
- [5] D.M. Guidot, J.E. Repine, A.D. Kitlowski, S.C. Flores, S.K. Nelson, R.M. Wright, J. M. McCord, *Journal Clin. Investigation*, (1995), 96, 1131.
- [6] B. Druzynek, A. Stepniewski, R. Wolosiak, *Acta Scient. Polon. Techn. Alim.* (2007), 6, 27.
- [7] S. ACHAT, Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse de Doctorat. Université de Béjaia, (2013).
- [8] N. Benhammou, Activité antioxydant des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse de Doctorat. Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen, (2012).
- [9] B.H. Havsteen, *Pharmac. Therap.*, (2002), 96, 67.
- [10] F. Shahidi, M. Naczki, *Journal of Chromatography*, (2004), 1054, 95.
- [11] J.J. Macheix, F. Fleuriet, PPUR presses polytechniques, (2005), 22, 134.
- [12] S. Akroum, Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturels. Thèse de Doctorat. Université Mentouri de Constantine, (2010).
- [13] K. Descheemaeker, *Nutri. Phytotherapie*, (2003), 12, 46.
- [14] G. Spiller, M. Spiller, *Tout savoir sur les fibres*. Editions le mieux-être, (2007), 27.
- [15] J. Nève, *Nutrition clinique et métabolisme*, (2002), 16, 292.
- [16] K. Dipik et al., *J. Theore. Comput. Chem*, (2012), 16, 391.
- [17] W. Blot, P. Taylor, et al., *J. Natl. Cancer Inst*, (1993), 85, 1483.
- [18] G. Bjelakovic et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2008), 84, 10.
- [19] C. Boubekri, Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum longena* par des techniques électrochimiques. Thèse de Doctorat. Université Mohamed Khider Biskra, (2014).
- [20] C.Y. Lee, A. Sharma, J.E. Cheong, J.L. Nelson, *Bioorganic & Med. Chem. Letters*, (2009), 19, 6326.
- [21] R. Apak, K. Güçlü, B. Demirata, M. Özyürek, S.E. Çelik, B. Bektaşoğlu, K.I. Berker, D. Özyurt, *Molecules*, (2007), 12, 1496.
- [22] R. Tsao, *Chem. Biochem*, (2010), 2, 1231.
- [23] D.M. Pereira, P. Valentão, J.A. Pereira, B.P. Andrade, *Molecules*, (2009), 14, 2202.

## *Chapitre II*

### *Méthodes de calculs théoriques*

## I. Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques sont aujourd'hui associées à une étude par modélisation moléculaire. Cette dernière est une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures moléculaires.

La modélisation moléculaire consiste à préciser, à partir des calculs, la position des atomes d'une molécule dans l'espace, et de calculer son énergie totale correspondante et stocker les propriétés des molécules [1]. De nombreuses méthodes théoriques ont été développées et perfectionnées afin de déterminer les propriétés chimico-physiques d'un système moléculaire. Ces méthodes théoriques de calcul qui se basent sur la résolution de l'équation de Schrödinger deviennent de plus en plus sophistiquées, par conséquent la chimie informatique est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour la recherche et l'industrie [2].

- **Equation de Schrödinger**

L'équation de Schrödinger fut établie en 1926 par Erwin Schrödinger, et prolonge la théorie des ondes de matière de Louis De Broglie. Quelques années plus tard elle est généralisée par Paul Dirac [3].

La chimie quantique consiste en l'utilisation de méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger indépendante du temps (état stationnaire).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

où,  $\hat{H}$ : opérateur Hamiltonien associé à l'énergie.

$\Psi$ : fonction d'onde qui décrit l'état du système et permet de calculer  $|\Psi|^2$  la densité de probabilité de trouver la particule dans le volume  $dv$ .

$E$ : énergie totale du système.

Il sera alors possible de déterminer toutes les informations du système étudié [4].

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'Hydrogène et les systèmes mono-électroniques.

Pour les systèmes poly électroniques à N corps, il est hors de question de résoudre ce problème exactement car les positions des particules (électrons, noyaux) dans une configuration quelconque ne sont pas indépendantes les unes des autres (les particules sont toutes en interaction électrostatique).

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2)$$

où,  $\hat{T}$ : énergie cinétique,  $\hat{T} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2$ ,

$\hat{V}$ : énergie potentielle,  $\hat{V} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Ze^2}{r}$ .

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ext} \quad (3)$$

- $\hat{T}_e$  et  $\hat{T}_N$ : énergie cinétique des électrons et des noyaux respectivement.
- $\hat{V}_{Ne}$ : potentiel attractif ressenti par les électrons placés dans le champ positif des noyaux.
- $\hat{V}_{NN}$  et  $\hat{V}_{ee}$ : respectivement les potentiels électrostatiques répulsifs noyau-noyau et électron-électron.
- $\hat{V}_{ext}$ : potentiel extérieur imprimé par l'environnement sur les particules du système, il peut s'agir par exemple d'un effet de solvant. Le potentiel est nul si on suppose le système isolé.

La résolution de l'équation (3) est tellement compliquée qu'on a besoin de procéder à certaines approximations qui facilitent les calculs.

### 1. Approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation est celle de Born-Oppenheimer [5]. Cette approximation a été avancée en 1927 par Max Born et Robert Oppenheimer, elle considère qu'on peut séparer le mouvement des noyaux de celui des électrons: l'énergie cinétique des noyaux est donc considérée comme négligeable et le terme énergétique de répulsion entre les noyaux est considéré comme constant, par conséquent, la fonction d'onde moléculaire est alors:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{ee} \quad (4)$$

Puisque les noyaux sont fixes dans l'espace par rapport au mouvement des électrons, le potentiel électrostatique répulsif  $\hat{V}_{NN}$  est constant. Il n'a pas d'influence sur les variables décrivant le comportement électronique. Il pourra donc être traité à part et ajouté à la solution énergétique globale une fois les solutions électroniques décrites. On définit alors un Hamiltonien électronique :

$$\hat{H}_{éle} = \sum_{i=1}^N \left( -\frac{1}{2} \nabla_{ri}^2 \right) - \sum_{i=1}^N \sum_{a=1}^n \frac{z_a}{r_{ia}} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (5)$$

L'équation (1) devient alors :

$$\hat{H}_{\text{éle}} \Psi_{\text{éle}} = E_{\text{éle}} \Psi_{\text{éle}} \quad (6)$$

L'équation précédente (6) est difficile à résoudre en raison de la complexité des interactions électron-électron.

## 2. Approximation orbitale et déterminant de Slater

L'approximation orbitale a permis de simplifier cette résolution en considérant la fonction d'onde du système électronique  $\Psi_{\text{éle}}$  comme le produit des fonctions d'onde à une particule  $\Phi$ :

$$\Psi_{\text{éle}}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_N) = \Phi_1(\mathbf{r}_1) \Phi_2(\mathbf{r}_2) \dots \Phi_N(\mathbf{r}_N) \quad (7)$$

Malheureusement, cette fonction d'onde ne satisfait pas au principe de Pauli [6] qui stipule que la fonction d'onde décrivant un système multiélectronique doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées de deux électrons quelconques. Dans l'approximation orbitale, la fonction d'onde qui satisfait ce principe se met sous la forme d'un déterminant de Slater [7]:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \Phi_1(\mathbf{r}_1) & \dots & \Phi_N(\mathbf{r}_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(\mathbf{r}_N) & \dots & \Phi_N(\mathbf{r}_N) \end{bmatrix} \quad (8)$$

Où  $N$  est le nombre d'électron et  $\frac{1}{\sqrt{N!}}$  est le facteur de normalisation.

## 3. Approximation LCAO

La combinaison linéaire des orbitales atomiques est une méthode d'approximation est appelée méthode LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals). L'approximation LCAO est utilisée couramment pour déterminer les orbitales moléculaires (OM), et d'exprimer ces OM  $\varphi_i$  comme combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (OA) de tous les atomes de la molécule. On considère donc que les OM sont formées à partir des OA. Dans cette approximation, les OM s'expriment sous la forme des combinaisons linéaires suivantes :

$$\varphi_i = \sum_{p=1} C_{pi} \chi_p \quad (9)$$

Dans cette somme, un coefficient numérique particulier  $C_{pi}$  est le coefficient LCAO de l'orbitale atomique  $\chi_p$  dans l'orbitale moléculaire  $\varphi_i$ .

Pour déterminer les coefficients  $C_{pi}$  des OA, on se base sur le théorème des variations et les coefficients  $C_{pi}$  sont donc les paramètres variationnels [8].

## II. Méthodes de calculs

Les méthodes dérivants de la mécanique quantique sont nombreuses et chacune présente avantages et inconvénients. Choisir la plus exacte n'est pas nécessairement une garantie de succès: il convient d'identifier celle qui se prêtera le mieux aux études envisagées.

### 1. Méthodes ab initio

Le but ultime en chimie quantique est de pouvoir résoudre l'équation de Schrödinger, ce qui revient à chercher les énergies. Les méthodes ab-initio sont des méthodes non empiriques dont toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement [9].

### 2. Méthodes semi empiriques

Les méthodes semi-empirique sont des méthodes de calcul intermédiaire entre le calcul ab-initio et les calculs empiriques, elles sont paramétrées pour reproduire des grandeurs expérimentales [10]. Ces méthodes approchées sont très utiles pour l'analyse qualitative ou semi-quantitative, des problèmes liés à l'étude des grands systèmes et surtout des molécules biologiques. Plusieurs méthodes semi-empiriques ont été développées telles que CNDO, MNDO, NDDO, AM1 [11], PM3 [12] ...etc, qui offrent des avantages réellement significatifs concernant la rapidité du calcul et une plus grande flexibilité dans la dimension du système à étudier.

#### ➤ MNDO

La méthode MNDO est une méthode semi-empirique proposée par Dewar et Thiel en 1977 [13,14]. Elle était paramétrisée pour les atomes de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote. Par la suite elle s'est étendue à un plus grand nombre d'atomes.

#### ➤ AM1

Pour résoudre les problèmes des liaisons hydrogènes, défaut de l'approximation MNDO, Dewar et al ont développé la méthode AM1 (Austin Model 1) [11-15]. Pour représenter les interactions noyau-noyau ils ont introduit des fonctions gaussiennes à la méthodologie MNDO.

#### ➤ PM3

C'est une méthode semi-empirique, proposée par Stewart et al. En 1989 [12]. Elle est considérée comme la troisième version de la MNDO, nommée PM3 (Parametrized Model 3).

La paramétrisation atomique dans cette méthodologie a été effectuée par groupe éléments. Elle utilise deux fonctions gaussiennes par atome pour le calcul des répulsions cœur-cœur. Des paramètres en plus sont ajoutés pour les éléments du groupe d.

### 3. Méthode de Hartree-Fock

La méthode Hartree-Fock est une méthode qui utilise le principe variationnel pour approximer la fonction d'onde et l'énergie du niveau fondamental stationnaire. Elle prend en compte l'impact de la densité électronique dans le terme de Hartree ainsi que le principe de Pauli à travers la forme d'un déterminant de Slater mais elle oublie toutes les autres contributions de type corrélations, associées aux systèmes à plusieurs corps interagissant [16,17]. Elle suppose que la fonction d'onde du système peut être écrite sous la forme d'un déterminant de Slater:

$$\psi^{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \Phi_1(\xi_1) & \Phi_2(\xi_1) & \cdots & \Phi_N(\xi_1) \\ \Phi_1(\xi_2) & \Phi_2(\xi_2) & \cdots & \Phi_N(\xi_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_1(\xi_N) & \Phi_2(\xi_N) & \cdots & \Phi_N(\xi_N) \end{vmatrix} \quad (10)$$

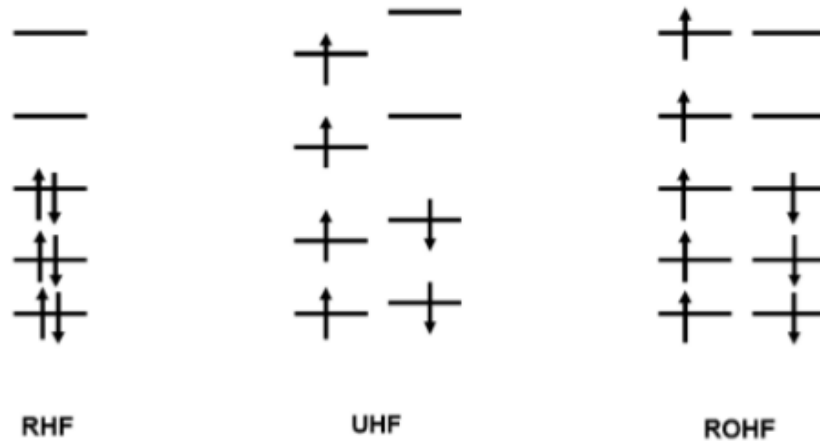
$\Phi_i(i)$ : spin orbitales, solutions d'un système d'équations différentielles couplées appelées équations de Hartree-Fock.

#### ❖ Approximation de champ moyen de Hartree

La méthode de Hartree-Fock est une approximation de champ moyen à particules indépendantes. L'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions. La méthode de résolution la plus utilisée est la méthode du champ auto-cohérent. Il s'agit d'une méthode itérative où l'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération avec les spins orbitales calculés à l'itération précédente. Le calcul est arrêté lorsqu'une convergence satisfaisante (sur l'énergie, la fonction d'onde) est obtenue.

#### ❖ Méthodes Hartree-Fock restreintes (RHF et ROHF) et non-restreinte (UHF)

Dans un nombre important de systèmes moléculaires, les niveaux énergétiques sont occupés par deux électrons de spin opposés. Dans chacune de ces couches électroniques, chaque électron est soumis à la répulsion des paires d'électrons des autres niveaux et aussi à la répulsion du deuxième électron de la couche considérée qui est en spin opposé. Comme représenté dans le schéma ci-dessous:



### i. La méthode de Hartree-Fock restreinte pour couche ouverte

Restricted open-shell Hartree–Fock: ROHF, est une variante de la méthode de Hartree-Fock pour les composés à couche ouverte. Elle utilise des orbitales moléculaires doublement occupées pour les électrons appariés et des orbitales simplement occupées pour les électrons non appariés. Elle est basée sur des équations de Roothaan [18]:

$$FC=SC\epsilon \quad (11)$$

**F**: Matrice de Fock,

**C**: Matrice des coefficients,

**S**: Matrice de recouvrement des fonctions de base,

$\epsilon$ : Matrice (diagonale, par convention) des énergies des orbitales.

où la fonction d'onde ROHF est une fonction propre de l'opérateur de spin total satisfaisante.

### ii. La méthode de Hartree-Fock non restreinte

Est l'une des applications théoriques utilisées pour les composés à couche ouverte pour lesquels les nombres d'électrons de chaque spin ne sont pas égaux. Alors que la méthode de Hartree-Fock restreinte utilise une seule orbitale moléculaire deux fois, une fois multipliée par la fonction de spin ( $\alpha$ ) et une par la fonction de spin ( $\beta$ ) dans le déterminant de Slater, la méthode de Hartree-Fock non restreinte utilise des orbitales moléculaires différentes pour les électrons  $\alpha$  et  $\beta$ . Le résultat est deux équations de Roothaan couplées, connues sous le nom d'équations de Pople Nesbet [19].

$$F^\alpha C^\alpha = SC^\alpha \epsilon^\alpha \quad (12)$$

$$F^{\beta} C^{\beta} = S C^{\beta} \epsilon^{\beta} \quad (13)$$

$F^{\alpha}$  et  $F^{\beta}$  : matrices de Fock pour les orbitales  $\alpha$  et  $\beta$ .

$C^{\alpha}$  et  $C^{\beta}$  : matrices de coefficients pour les orbitales  $\alpha$  et  $\beta$ .

S : matrice de recouvrement des fonctions de base.

$\epsilon^{\alpha}$  et  $\epsilon^{\beta}$  : matrices (diagonales par convention) des énergies d'orbitales pour les orbitales  $\alpha$  et  $\beta$ .

Le résultat final est un ensemble d'orbitales moléculaires et d'énergies orbitales pour les électrons de spin ( $\alpha$ ) et un autre ensemble pour les électrons de spin ( $\beta$ ).

#### 4. Méthodes post-Hartree-Fock

Méthodes post-Hartree-Fock sont des ensembles de méthodes développées afin d'améliorer ou de corriger les calculs de la méthode de Hartree-Fock (HF). Elles incluent la corrélation électronique: interactions entre électrons, ou elles sont seulement moyennées dans la méthode Hartree-Fock. Ces méthodes sont:

- La méthode d'Interaction de Configuration (CI: Configuration Interaction).
- La méthode MC-SCF (Multi-Configurational Self Consistent Field).
- Les méthodes CASSCF (Complet Active Space SCF) et RASSCF (Restricted Active Space SCF).
- Théorie de la perturbation de Møller-Plesset aux différents ordres (MP2, MP3, MP4, etc.)
- Les méthodes perturbatives (ajoutent des excitations à la théorie HF).
- Les méthodes post-Hartree-Fock [20,21] produisent de meilleurs résultats que les calculs Hartree-Fock, bien que le supplément de précision entraîne un coût de calcul supplémentaire.

Plusieurs méthodes théoriques permettent de résoudre l'équation de Schrödinger (9), comme les méthodes HF (Hartree-Fock) [22,23]. Une telle résolution reste une tâche très difficile compte tenu de la complexité des calculs pour un système qui contient plusieurs atomes. De plus, la méthode HF ne prend pas en compte la corrélation due à l'interaction simultanée entre les électrons. Par ailleurs, l'utilisation de plusieurs déterminants de Slater dans les méthodes Post-Hartree-Fock [24], pour déterminer l'état fondamental va générer des calculs très lourds. Nous allons donc utiliser, dans ce travail, une méthode moins coûteuse en temps de calcul et qui donne de bons résultats, il s'agit de la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT).

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système

électronique homogène [25]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

## 5. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Hohenberg et Kohn, en 1964 [26], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(r)]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [27] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

### a) Principe

Le but de la méthode DFT est de trouver une fonctionnelle (c'est-à-dire une fonction dépendante d'une fonction) permettant de connecter la densité avec l'énergie. Elle énonce que l'énergie d'un système à plusieurs électrons peut être exprimée à l'aide de la densité électronique, ce qui permet d'utiliser cette dernière à la place de la fonction d'onde afin de calculer l'énergie.

La fonction d'onde d'un système à  $N$  électrons dépend des  $3N$  coordonnées d'espace et  $N$  coordonnées de spin, par contre, la densité électronique dépend uniquement des 3 coordonnées d'espace et de la coordonnée de spin de l'électron. Donc, nous pouvons écrire la densité électronique sous la forme suivante:

$$\rho(\mathbf{x}_1)d\mathbf{x}_1 = N \int \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_2 \dots d\mathbf{x}_N \quad (14)$$

Avec :

$x_1$  la coordonnée de spin-orbite,  $\rho(x_1)$  est la fonction densité associée à l'électron 1.

L'intégration sur la coordonnée de spin  $\sigma$  permet de définir la densité électronique:

$$\rho(\mathbf{r}_1) = \int \rho(x_1) d\sigma_1 \quad (15)$$

alors que, l'intégration de la densité électronique par rapport à  $r_1$  permet de retrouver le nombre d'électrons  $N$ :

$$\int \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 = N \quad (16)$$

La théorie de la fonctionnelle de la densité se base sur deux théorèmes de Hohenberg et Kohn [28].

### 1<sup>er</sup> théorème: Preuve d'existence

Pour un système électronique décrit par l'Hamiltonien électronique  $\hat{H}_{\text{éle}}$ , l'énergie et la fonction d'onde de l'état fondamental sont déterminées par la minimisation de la fonctionnelle  $E[\Psi]$ . Pour un système à  $N$  électrons, le potentiel externe  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  fixe complètement l'Hamiltonien. Ceci signifie que si nous connaissons le nombre d'électrons  $N$  du système ainsi que le potentiel externe  $v_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ , nous pouvons déterminer de façon unique l'Hamiltonien et donc accéder à l'énergie et à la fonction d'onde de l'état fondamental [27].

Dans les conditions de validité de ce théorème, la fonctionnelle énergie s'exprime:

$$\mathbf{E}[\boldsymbol{\rho}] = \mathbf{T}[\boldsymbol{\rho}] + \mathbf{V}_{ee}[\boldsymbol{\rho}] + v_{\text{ext}}[\boldsymbol{\rho}] \quad (17)$$

où,  $\mathbf{T}[\boldsymbol{\rho}]$  est la fonctionnelle d'énergie cinétique,  $\mathbf{V}_{ee}[\boldsymbol{\rho}]$  représente le potentiel d'interaction électron-électron,  $v_{\text{ext}}[\boldsymbol{\rho}]$  est le potentiel externe.

### 2<sup>ème</sup> théorème : Principe variationnel

Ce théorème n'est rien d'autre que le principe variationnel exprimé pour des énergies fonctionnelles d'une densité  $E[\rho]$  et non d'une fonction d'onde  $E[\Psi]$  [29,30]. Or, d'après le premier théorème, une densité d'essai définit son propre Hamiltonien et de même sa propre fonction d'onde d'essai. A partir de là, nous pouvons avoir une correspondance entre le principe variationnel dans sa version fonction d'onde et dans sa version densité électronique telle que: L'énergie  $E[\rho_{\text{test}}]$ , associée à toute densité d'essai, satisfaisant les conditions limites nécessaires  $\rho_{\text{test}}(\mathbf{r}) \geq 0$  et  $\int \rho_{\text{test}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$  et associée à un potentiel extérieur  $v_{\text{ext}}$ , est supérieure ou égale à l'énergie associée à la densité électronique de l'état fondamental  $E[\rho_{\text{fond}}]$ .

$$\langle \Psi_{\text{test}} | \hat{H} | \Psi_{\text{test}} \rangle = E[\rho_{\text{test}}] \geq E_{\text{fond}} = \langle \Psi_{\text{fond}} | \hat{H} | \Psi_{\text{fond}} \rangle \quad (18)$$

#### b) Equations de Kohn-Sham

En considérant un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel; Kohn et Sham (1965) [31] ont introduit des orbitales dans

l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn, et ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange-corrélation, soit:

$$F_{KS}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \quad (19)$$

Avec  $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$  le terme d'échange-corrélation.

La théorie de la fonctionnelle de la densité appliquée dans le cadre de l'approche orbitalaire de Kohn et Sham demeure exacte dans son formalisme. Progressivement, la partie inconnue dans la fonctionnelle  $E[\rho]$  a été réduite à une fonctionnelle universelle  $F_{HKV}[\rho(\mathbf{r})]$  et finalement à une énergie d'échange et de corrélation  $E_{XC}[\rho]$ . A ce stade, il est nécessaire d'approcher l'expression de cette fonctionnelle d'échange et de corrélation, de sorte qu'elle offre une description aussi précise que possible du système.

### c) Les fonctionnelles d'échange-corrélation

La théorie de la DFT est donc parfaitement exacte puisque la densité qui minimise l'énergie totale est la densité exacte du système de N électrons en interaction. Elle devient approximée à partir du moment où l'énergie d'échange-corrélation doit être exprimée analytiquement, et n'est alors plus une méthode variationnelle.

#### c) 1- Approximation locale LDA

La difficulté principale dans le développement du formalisme de Kohn-Sham réside dans la construction des fonctionnelles d'échange-corrélation. L'approximation locale dite « LDA » stipule qu'en première approximation la densité peut être considérée comme étant localement comme un gaz d'électrons uniforme dont la densité varie très lentement.

Dans la pratique, la méthode LDA se montre plus performante que les calculs Hartree-Fock. On constate cependant qu'en général cette approximation a tendance à raccourcir les longueurs de liaison dans les molécules et, par conséquent, à surestimer les énergies de liaison. De plus, il est très fréquent que les barrières d'activation des réactions chimiques soient largement sous-estimées.

Depuis 1985 d'énormes efforts ont contribué à l'amélioration des fonctionnelles d'échange-corrélation. Ces travaux ont débouché sur une deuxième génération de fonctionnelles incluant l'inhomogénéité de la densité électronique : ces fonctionnelles prennent donc en compte la densité électronique ainsi que son gradient.

#### c) 2- Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

L'approche LDA se fondait sur le modèle du gaz d'électrons et supposait donc une densité

électronique uniforme. Cependant les systèmes atomiques ou moléculaires sont le plus souvent très différents d'un gaz d'électrons homogène et, de manière plus générale, on peut considérer que tous les systèmes réels sont inhomogènes c'est-à-dire que la densité électronique possède une variation spatiale. Les méthodes dites GGA (Generalized gradient approximation), parfois aussi appelées méthodes non locales, ont été développées de manière à prendre en compte cette variation de la densité en exprimant les énergies d'échanges et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient (c'est-à-dire sa dérivée première) [32].

### c) 3- Fonctionnelles hybrides

Les méthodes GGA sont plus satisfaisantes que les méthodes LDA, mais ne sont toujours pas suffisantes pour décrire de manière satisfaisante des systèmes complexes. Un degré de précision supplémentaire peut être obtenu en combinant l'échange et la corrélation obtenus avec les méthodes GGA avec un certain pourcentage de l'échange Hartree-Fock. Ces fonctionnelles sont nommées fonctionnelles hybrides. La détermination du pourcentage d'échange Hartree-Fock à inclure est alors réalisée de manière empirique. Ces fonctionnelles améliorent significativement les résultats et sont devenues depuis plusieurs années un choix très populaire pour décrire les systèmes moléculaires.

#### ▪ La fonctionnelle hybride B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF (exact), avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [33] La fonctionnelle d'échange-corrélation B3LYP [34,35] est l'une des fonctionnelles les plus populaires:

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LDA} + \alpha_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + \alpha_x (E_x^{GGA} - E_x^{LDA}) + \alpha_c (E_c^{GGA} - E_c^{LDA}) \quad (20)$$

#### ▪ La série de fonctionnelles M06

La série de fonctionnelles M06 est un ensemble de quatre fonctionnelles métahybrides GGA. Ils sont construits avec un ajustement empirique de leurs paramètres, mais contraignant le gaz électronique uniforme. La famille comprend les fonctionnelles M06-L, M06, M06-2X et M06-HF, avec une quantité différente d'échange exacte sur chacune d'elles. M06-L est entièrement

local sans échange HF, donc elle ne peut pas être considérée comme hybride. M06 possède 27% d'échange HF, M06-2X contient 54% et M06-HF comprend 100%.

L'avantage de la fonctionnelle **M06-L** est dû au fait qu'est rapide, elle est bonne pour les calculs réalisés sur les métaux de transition, en chimie inorganiques et organométalliques. La fonctionnelle **M06** est efficace pour la chimie organométalliques, cinétique chimique et l'étude des liaisons non covalentes. La fonctionnelle **M06-2X** est appropriée pour l'étude des éléments du groupe principal du tableau périodique des éléments ainsi que la cinétique chimique. En ce qui concerne la fonctionnelle **M06-HF** elle est surtout commode pour les problèmes de transfert de charge. Les forces de dispersion ainsi estimées corrigent l'une des plus grandes lacunes des méthodes DFT.

## 6. Les bases d'orbitales atomiques

Les fonctions de bases atomiques  $\chi(r)$  les plus utilisées sont appelées 'GTO' (Gaussian Type Orbitals), elles sont exprimées comme la combinaison linéaire de fonction gaussiennes  $g(r)$ :

$$\chi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\mu} d_{\mu i} g_{\mu}(\mathbf{r}) \quad (21)$$

Où chaque orbitale atomique  $\chi_i$ , est une combinaison linéaire de  $\mu$  gaussiennes, et  $d_{\mu i}$  est le coefficient déterminant la contribution de chaque gaussienne  $g_{\mu}$  dans la fonction de base  $\chi_i$ . Dans ce travail, nous avons opté pour la base 6-31+G\* qui nous permet d'obtenir les bonnes structures géométriques et également la réactivité des composés phénoliques.

La base **6-31+G\***, signifie:

**6**: l'orbitale de cœur est contractée 6 fois.

**31**: l'orbitale de valence est une base double Zeta ; les deux orbitales gaussiennes sont contractées respectivement : 3fois et 1fois.

**+** : est une orbitale diffuse qui permet une bonne discipline de l'espace au delà des OA de valence, son ajout est indispensable pour étudier les ions négatifs. Un (+) concerne tous les atomes sauf l'Hydrogène.

**\***: orbitale de polarisation permet de rendre compte de l'environnement d'un atome dans une molécule et de décrire le phénomène d'hybridation. Une (\*) concerne tous les atomes sauf l'Hydrogène

**G**: est une fonction gaussienne utilisée dans le calcul pour faciliter l'intégral multi centre.

## 7- Logiciel utilisé

Gaussian 09 [36] est un programme utilisé par les chimistes, ingénieurs chimistes, biochimistes,

physiciens et autres pour la recherche dans des domaines établis et émergents d'intérêt chimique. À partir des lois fondamentales de la mécanique quantique, Gaussian prédit les énergies, structures moléculaires et les fréquences de vibration des systèmes moléculaires, ainsi que de nombreuses propriétés moléculaires et électroniques issus de ces types de calcul de base. Il peut être utilisé pour étudier les molécules et les réactions en vertu d'un large éventail de conditions, y compris des espèces stables et des composés qui sont difficiles ou impossibles à observer expérimentalement, comme de courte durée et des espèces instables.

Le code Gaussian est un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé.

### III. Références

- [1] P. Kollman, *Acc. Chem. Res.*, (1996), 29, 462.
- [2] S. Belaidi, Thèse de doctorat, Université de Batna, (2002).
- [3] E. Schrödinger, *Phys. Rev.*, (1926), 28, 1049.
- [4] I.N. Levine, *quantum chemistry*, (1999), 5th edition, 455.
- [5] M. Born, J.R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, (1927), 84, 458.
- [6] W. Pauli, *Ann. Physik*, (1922), 68, 177.
- [7] J.C. Slater, *Phys. Rev.*, (1930), 210, 35.
- [8] H. Kino, T. Ozaki, *Phys. Rev. B.* (2005), 72, 045121.
- [9] G. Boucekkine, *Méthodes de la chimie quantique*, Techn. Ing. AF6050 (2007).
- [10] M. Benmansour, *Cour de chimie informatique*, master2 chimie pharmaceutique (2019).
- [11] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), 107, 3902.
- [12] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, (1989), 10, 209.
- [13] M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, (1997), 99, 4899.
- [14] M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, (1977), 99, 4907.
- [15] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), 107, 3902.
- [16] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, (1928), 24, 89.
- [17] J.C. Slater, *Phys. Rev.*, (1930), 35, 210.
- [18] C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, (1951), 23, 69.
- [19] J.A. Pople, R.K. Nesbet, *J. Chem. Phys.*, (1954), 22, 571.
- [20] S.F. Boys, *Proc. Roy. Soc. A.* (1950), 201, 125.
- [21] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev.*, (1934), 46, 618.
- [22] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, (1928), 24, 89.
- [23] V. Fock, *Ann. Physik*, (1930), 61, 126.
- [24] A. Szabo, N.S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to advanced electronic structure theory*. Dover Publications Inc., New York (1996).
- [25] L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, (1927), 23, 452.
- [26] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. A.* (1964), 136, 864.
- [27] W. Koch, M.C. Halthausen, *a chemist's guide to density functional theory*, (2001), 2ème édition, 293.

- [28] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. B. (1964), 864,136.
- [29] M. Levy, Proc. Natl. Acad. Sci, (1979), 76, 6062.
- [30] M. Levy, Phys. Rev. A. (1982), 26, 1200.
- [31] W. Kohn, L.J. Sham, Phys. Rev. A. (1965), 137, 1697.
- [32] A.D. Becke, Phys. Rev. A. (1988), 38, 3098.
- [33] P.J. Stephens, F.J. Devlin , C.F. Chabalowski , M.J. Frish, J. Phys.Chem, (1994), 98, 116623.
- [34] A.D. Becke , J. Chem. Phys, (1993), 98, 5648.
- [35] E.I. Proynov , A.Vela, D.R. Salahub, Chem. Phys. Let, (1994), 230, 419.
- [36] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010. Gaussian 09, Revision C.01.

***Chapitre III***  
***Résultats et discussion***

## I. Introduction

Les dégâts impliqués par la propagation des radicaux libres dans l'organisme causant ainsi de nombreuses maladies plus ou moins graves, l'activité antioxydante se présente parmi les activités biologiques qui suscitent le plus d'intérêt ces dernières années. Beaucoup de travaux théoriques et expérimentaux effectués sur les composés phénoliques [1-7] montrent que l'activité antioxydante de ces composés dépend de deux descripteurs électroniques, la nature de la substitution faite sur le phénol ainsi que la charge de l'atome d'oxygène de la liaison OH du phénol.

L'objectif de ce travail est d'étudier et de prédire l'activité antioxydante de quelques molécules phénoliques que nous avons choisies en faisant la substitution sur le phénol par des groupements accepteur et donneur d'électrons.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressées à présenter théoriquement les propriétés structurales et la réactivité de trois composés phénoliques (phénol, catéchol, 2-méthylphénol). Tous nos calculs ont été réalisés en moyen de la méthode semi-empirique PM6 en utilisant le logiciel de chimie quantique GAUSSIAN09, les structures ont été visualisées avec GaussView5.0.

## II. Détermination théorique de l'activité antioxydante

Nous avons déterminé l'activité antioxydante des trois molécules étudiées en calculant et comparant les différentes grandeurs thermodynamiques.

### 1. Indicateurs physico-chimiques de l'activité antioxydante

Afin de mesurer expérimentalement ou de calculer théoriquement l'activité antioxydante d'une molécule, nous pouvons utiliser plusieurs indicateurs de sa réactivité [8,9], tels que:

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

La réactivité d'une molécule se mesure en effet par sa capacité à:

- Céder un atome complet d'hydrogène (HAT): lié à un atome de forte électronégativité (liaison fragile); cette réactivité est mesurée par la BDE [10].

- Laisser partir un électron suivi par le départ d'un proton (SET-PT), obtenu par le calcul d'IP et de PDE [11].
- Céder un proton suivi d'un électron (SPLET), déterminé par les deux paramètres thermodynamiques PA et ETE [12].

Dans les différents mécanismes de transfert de charge, les potentiels ou les enthalpies relatives au départ d'un proton ou d'un électron soit d'une molécule neutre, ou d'un anion ou alors d'un cation, ne sont pas nommés de la même manière par les chimistes, les conventions d'appellation étant citées auparavant (PA, PDE, IP et ETE) [13].

Les différentes réactions relatives aux mécanismes de transfert de l'atome d'hydrogène en une seule étape (dissociation homogène, en anglais homolytic dissociation) ou dissociation en deux étapes (dissociation inhomogène, en anglais heterolytic dissociation) sont données ci-dessous:

- Transfert d'un atome d'hydrogène (Hydrogen Atom Transfer: HAT)



Cette réaction relative à une dissociation homogène est mesurée ou calculée par le biais de la BDE.

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



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

- Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer: SPLET)



Ces deux réactions représentent également un mécanisme de dissociation inhomogène qui est décrit par une PA (réaction 4) et une ETE (réaction 5).

## 2. Activité antioxydante

Dans ce travail, nous avons calculé tous les paramètres en tenant compte des différents types de mécanismes possibles. Nous avons déterminé l'activité antioxydante, en se basant sur les trois mécanismes décrits auparavant. Dans les différents cas de figure, la molécule est toujours transformée en son radical phénolique  $\text{ArO}^\bullet$  plus un atome d'hydrogène  $\text{H}^\bullet$ .

En calculant les grandeurs énergétiques: BDE, IP, PDE, PA et ETE, nous déterminons le mécanisme de transfert de l'hydrogène le plus probable pour chacun des composés étudiés, c'est le mécanisme qui nécessite moins d'énergie pour donner l'atome d'hydrogène.

Notre deuxième objectif est de chercher la molécule (parmi les trois composés proposés) la plus réactive c'est-à-dire celle qui cède son atome d'hydrogène facilement ou rapidement à partir de la liaison OH. Cette partie nous permet de comprendre l'effet de la substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement donneur ( $\text{CH}_3$ ) et accepteur (OH) d'électrons sur la réactivité du phénol.

## 3. Détails des calculs théoriques

Les différents paramètres thermodynamiques BDE, IP, PDE, PA et ETE sont calculés comme suit :

✓ Calcul de BDE:

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^\bullet) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (6)$$

✓ Calcul de IP :

$$\text{IP} = \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (7)$$

✓ Calcul de PDE:

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}^{+\bullet}) \quad (8)$$

✓ Calcul de PA:

$$\text{PA} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{ArOH}) \quad (9)$$

✓ Calcul de ETE:

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{ArO}^\bullet) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{ArO}^\bullet) \quad (10)$$

Avec :

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

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

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

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

$H(e^-)$  : Enthalpie de l'électron.

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

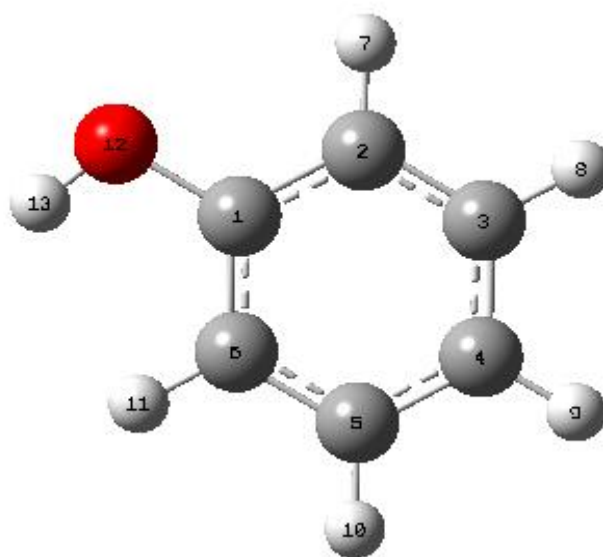
$H(\text{H}^\bullet)$  : Enthalpie de l'atome d'hydrogène  $\text{H}^\bullet$

Dans ces calculs, l'enthalpie du proton ( $\text{H}^+$ ), de l'électron ( $e^-$ ) et celle de l'atome d'Hydrogène  $\text{H}^\bullet$  étant prises de la référence [14] et leur valeur sont respectivement 6.19 KJ/mol, 3.14 KJ/mol et -8.21 KJ/mol.

Dans cette partie, nous commençons par donner les propriétés chimico-physiques de la molécule 1 (phénol) qui possède un seul groupement OH en position C1 comme nous le montrons sur la **Figure 1**.

### III. Paramètres chimico-physiques du phénol

Nous présentons dans la Figure ci-dessous la géométrie optimisée du phénol. La numérotation des atomes y est aussi indiquée.



**Figure 1.** Structure optimisée du phénol.

Les paramètres structuraux (longueurs de liaison et angles) issus de l'optimisation de la géométrie du phénol en phase gazeuse, sont obtenus en utilisant la méthode PM6. Ces paramètres sont comparés à ceux de l'expérience obtenus pour un monocristal par diffraction des rayons X [15].

Afin de s'assurer que la géométrie optimisée représente bien un état d'équilibre, nous

avons effectué un calcul de fréquences. Si ce calcul n'aboutit à aucune fréquence négative alors l'état d'équilibre optimisé représente bien un minimum sur la surface d'énergie potentielle. Les paramètres géométriques obtenus (longueurs de liaison (Å) et angles (°)) sont reportés dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1:** Paramètres géométriques du phénol calculés au niveau PM6.

Paramètre	PM6	Rayons X <sup>[15]</sup>	% d'erreur
<b>Longueurs de liaison (Å)</b>			
C1-C2	1.401	1.378	1.67
C1-C6	1.405	1.389	1.15
C4-C5	1.402	1.386	1.15
C5-C6	1.393	1.393	0
C2-C3	1.398	1.390	0.57
C3-C4	1.397	1.383	1.01
O12-C1	1.391	1.356	2.58
O12-H13	0.980	0.970	1.03
<b>Angles (°)</b>			
C4-C5-C6	120.6	121.7	0.87
C1-C2-C3	118.1	120.1	1.69
O12-C1-C2	122.4	117.4	4.29
O12-C1-C6	115.1	123.1	6.53
<b>Angles dièdres (°)</b>			
H13-O12-C1-C2	180.00	179.97	0.016
H13-O12-C1-C6	180.00	-179.76	0.02
C6-C5-C4-C3	0.00	0.02	1

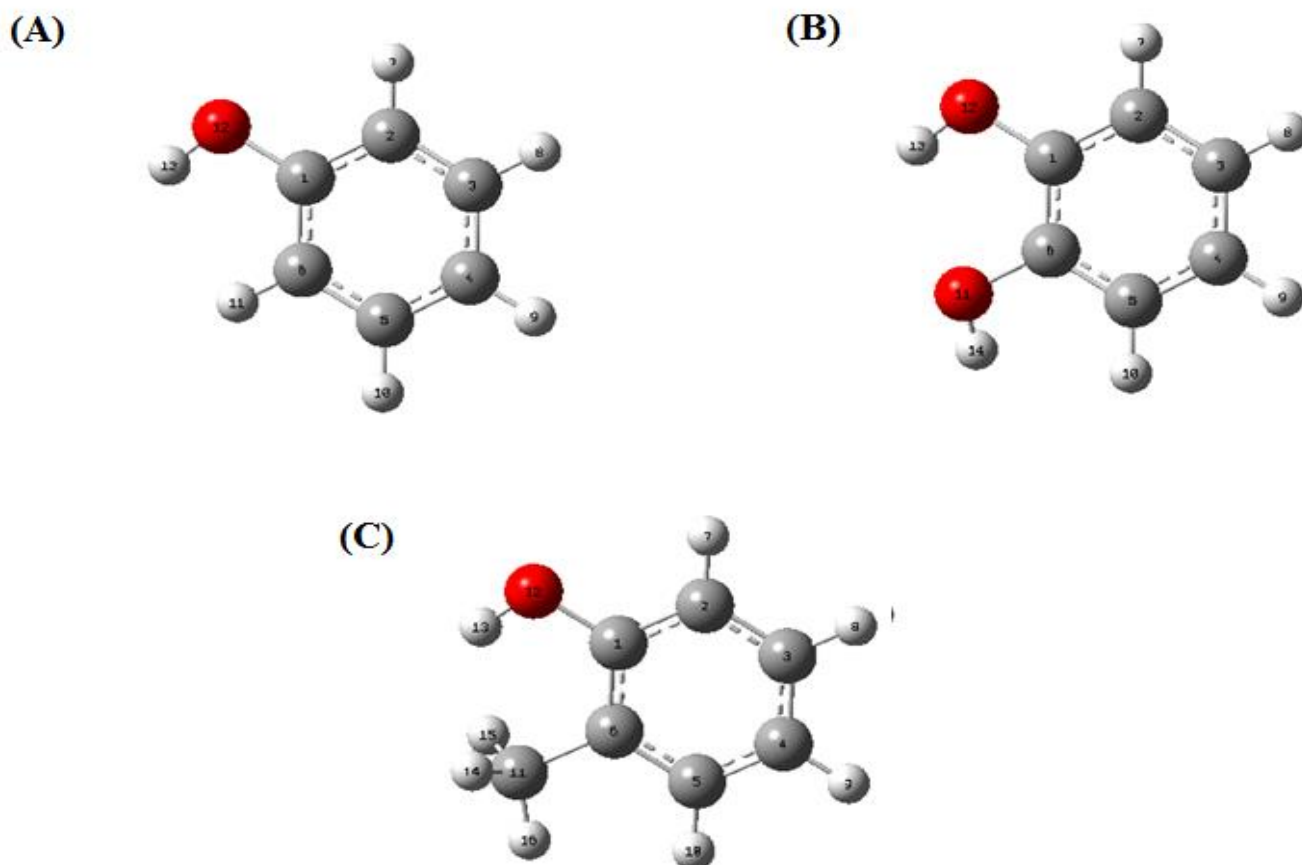
D'après les valeurs du tableau ci-dessus, nous remarquons que les longueurs de liaison calculées dans les cycles insaturés sont quasiment identiques et très proches des valeurs expérimentales, ce qui indique bien la délocalisation des électrons  $\pi$  dans les cycles aromatiques. La différence moyenne entre les longueurs de liaison de forme simple C-C et de forme double C=C est définie comme longueur de l'alternance de liaison (de l'acronyme anglais Bond Length Alternation: BLA) [16].

Nous avons également calculé les erreurs relatives en %, produites par l'utilisation de la méthode théorique PM6, que nous avons reportée dans le même Tableau. Les écarts par rapport aux valeurs expérimentales, ne dépassent pas 6.53 %. Malgré que la méthode utilisée PM6 est une méthode semi-empirique mais nous pouvons dire qu'elle a donné des bons résultats.

### 1. Réactivité des composés phénoliques

Nous montrons sur la **Figure 2** les structures optimisées des trois molécules étudiées, sachant que nous avons effectué une substitution de l'hydrogène H11 (position ortho) du phénol une fois par un groupement accepteur d'électrons OH (catéchol) et une autre fois par un groupement donneur d'électrons CH<sub>3</sub> (2-méthylphénol).

Nous présentons dans le **Tableau 2** les valeurs calculées de BDE, IP, PDE, PA et ETE obtenues avec la méthode semi-empirique pour le phénol, le catéchol, et le 2-méthylphénol. Les seules données expérimentales sont relatives à la BDE [17,18].



**Figure 2.** Structures optimisées du (A): phénol, (B): catéchol, (C): 2-méthylphénol.

**Tableau 2:** Valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE (en KJ/mol) pour les trois molécules

phénoliques.

Molécule	HAT	SET-PT		SPLET	
	BDE (exp) <sup>[17,18]</sup>	IP	PDE	PA	ETE
<b>Phénol</b>	78.9 (85.8 ± 0.5)	812.7	-716.3	-142.6	239
<b>Catéchol</b>	52.3 (61.7 ± 0.9)	784.4	-714.5	-132.8	202.6
<b>2-méthylphénol</b>	69.3	785.8	-699	-135.4	222.2

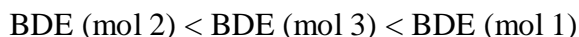
Les valeurs entre parenthèses représentent les données expérimentales [17,18].

En comparant les valeurs obtenues pour les différents indicateurs de l'activité antioxydante, et consignées dans le **Tableau 3**, nous remarquons que la dissociation homogène avec un départ d'un atome d'hydrogène en une seule étape HAT est le mécanisme de transfert le plus favorable par rapport aux deux autres mécanismes (SET-PT et SPLET), puisqu'il consomme moins d'énergie. L'ordre énergétique des trois mécanismes réactionnels est comme suit:



D'après les résultats obtenus par la méthode PM6 (voir **Tableau 3**), nous remarquons que la valeur de BDE du Catéchol est la plus faible par rapport aux deux autres molécules.

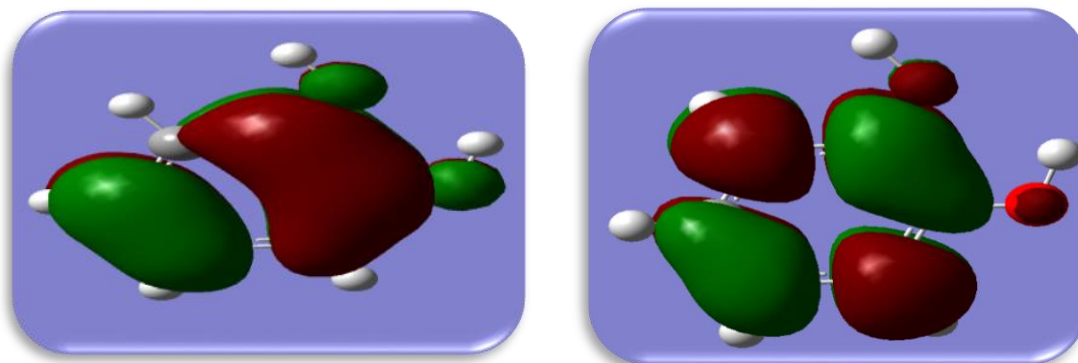
Le classement croissant de la BDE pour les trois molécules sera comme suit:



C'est-à-dire le catéchol c'est la molécule qui a le pouvoir de céder son atome d'hydrogène plus facilement donc, la plus active. Cela est due au fait que cette molécule possède un groupement attracteur (OH) sur le carbone C6, ce groupement facilite le départ de l'atome d'hydrogène H13 vu qu'un groupement accepteur attire les électrons de la liaison O12-H13.

## 2. Orbitales moléculaires du catéchol

Nous avons décidé par la suite d'étudier la population du catéchol car c'est la molécule la plus active. Le catéchol possède **21** orbitales moléculaires occupées et **42** électrons. La transition de l'électron, allant de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) vers l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO), porte la molécule d'un état fondamental  $S_0$  vers le premier état excité singulet  $S_1$ . Nous représentons dans la **Figure 3**, les deux orbitales moléculaires (OM) mises en jeu lors de cette transition.



**Figure 3.** HOMO (gauche) et LUMO (droite) du catéchol.

D'après la **Figure 3**, nous remarquons que la HOMO (**à gauche**), qui possède une énergie de -0.324 eV, est centrée principalement sur toute la structure moléculaire avec la contribution des deux groupements hydroxyles OH, dans une orbitale moléculaire de type  $\pi$ . Par contre, la LUMO (**à droite**) est une orbitale de type  $\pi^*$ , son énergie est de -0.0154 eV, ses principaux lobes sont également centrés sur tout le composé mais nous remarquons une légère participation (densité) de l'un de ses groupements hydroxyles.

### 3. Charge

L'analyse de la population est l'étude de la répartition de charges partielles dans la molécule. Plusieurs méthodes théoriques donnent différentes distributions de ces charges partielles. Dans ce travail, nous nous sommes intéressées à présenter l'analyse de Mulliken. La distribution de charges dans cette analyse, se base sur la répartition identique des électrons sur deux atomes liés (formant une liaison moléculaire), peu importe la nature de ces atomes (même s'ils ont des électronégativités différentes).

Nous montrons sur le **Tableau 3** les charges de quelques atomes des trois molécules étudiées.

**Tableau 3:** Charges de quelques atomes des trois molécules étudiées.

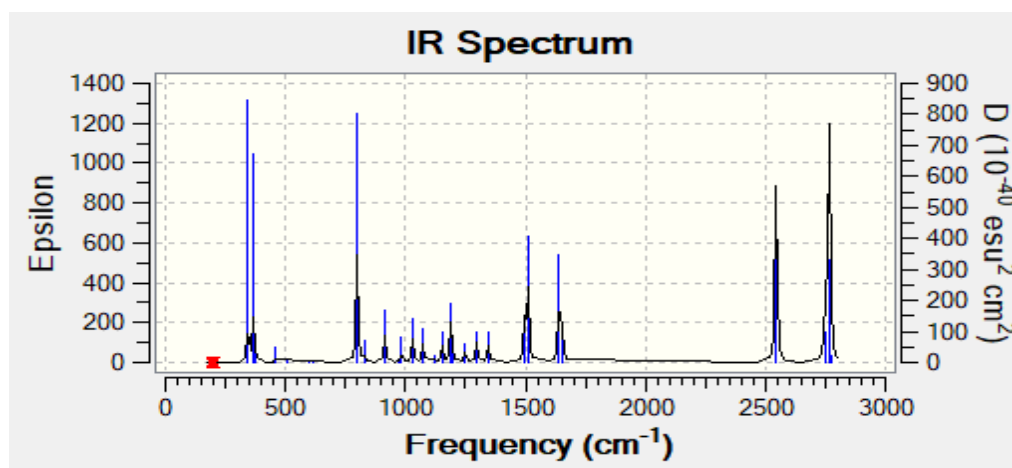
Atome	Phénol	Catéchol	2-méthylphénol
<b>C1</b>	0.347	0.218	0.267
<b>C6</b>	-0.301	0.126	-0.026
<b>O12</b>	-0.476	-0.452	-0.474
<b>H13</b>	0.322	0.339	0.320

Selon le **Tableau 3**, nous remarquons qu'il n'y a pas une différence importante entre les charges des atomes C1, O12 et H13 de nos trois molécules étudiées. Par contre, on voit que la charge

de C6 du catéchol est la plus élevée par rapport à celles du phénol et du 2-méthylphénol.

#### 4. Spectre de vibration IR

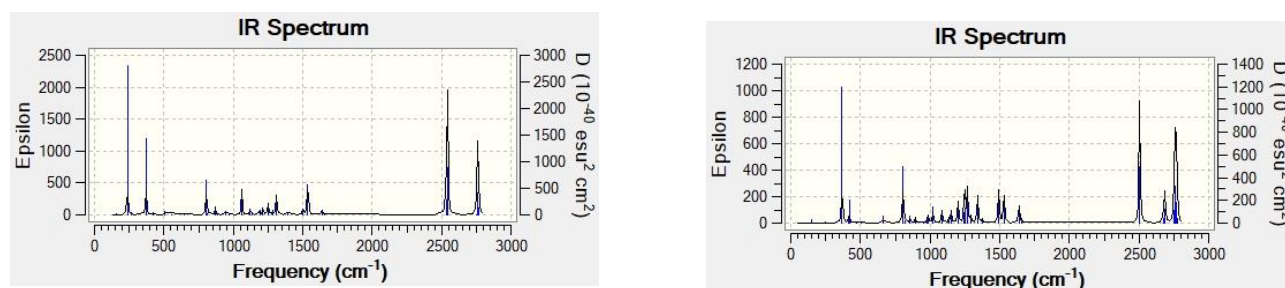
Chaque molécule non linéaire de N atomes possède  $3N-6$  modes normaux, avec  $3N$  degrés de liberté. Le nombre 6 correspond à ses translations selon les axes X, Y, Z et à ses rotations autour de son centre d'inertie. Nous présentons sur la **Figure 4** le spectre de vibration infrarouge (IR) du phénol.



**Figure 4.** Spectre IR du phénol obtenu au niveau PM6.

D'après le spectre ci-dessus, nous observons bien des bandes aux environs de  $2800\text{ cm}^{-1}$  et  $2550\text{ cm}^{-1}$  attribuées respectivement aux vibrations de la liaison O-H et des liaisons C-H du noyau aromatique. Nous remarquons aussi l'apparition d'une bande à  $800\text{ cm}^{-1}$  qui monte l'existence d'un groupement C-O. Les fréquences au-dessous de  $700\text{ cm}^{-1}$  correspondent aux vibrations du noyau aromatique.

Nous montrons sur la **Figure 5** les spectres (IR) du catéchol et 2-méthylphénol.



**Figure 5.** Spectre IR de catéchol (**gauche**) et 2-méthylphénol (**droite**) obtenu au niveau PM6.

#### IV. Comparaison entre la réactivité des trois composés phénoliques

Nous présentons dans le **Tableau 4**, les valeurs de BDE des trois composés phénoliques. Y figurent aussi, les valeurs de l'énergie des orbitales HOMO, LUMO et leur gap, obtenues par la méthode PM6.

Dans la **Figure 6**, nous illustrons le gap énergétique des trois composés phénoliques.

**Tableau 4:** BDE, énergies des orbitales HOMO, LUMO des trois molécules.

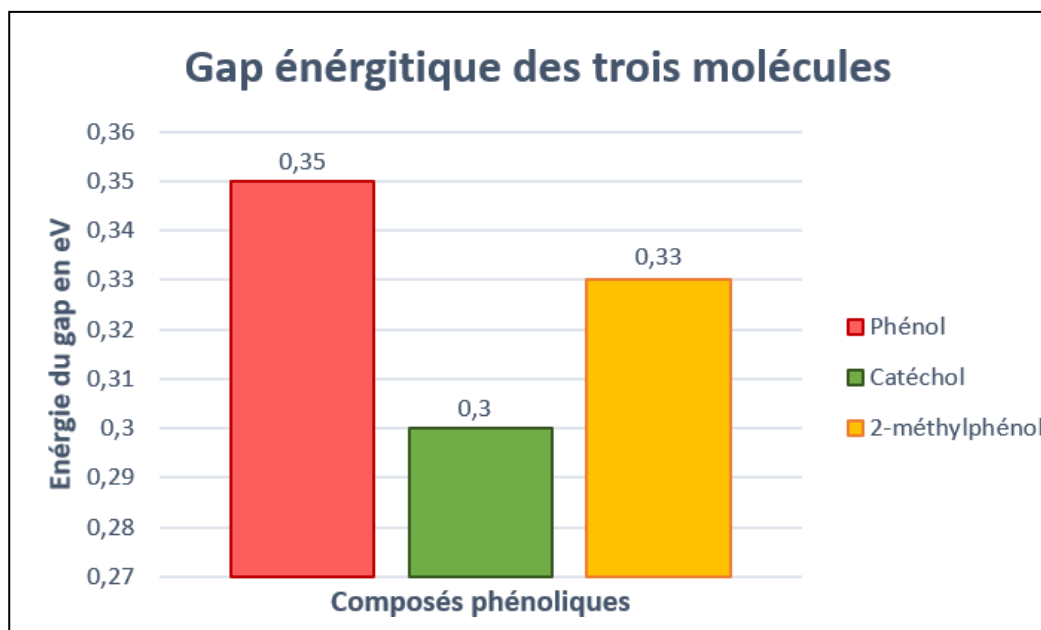
Grandeurs	phénol	catéchol	2-méthylphénol
BDE (kJ mol <sup>-1</sup> )	78.9	52.3	69.3
Énergie de la HOMO (eV)	-0.35220	-0.30407	-0.32670
Énergie de la LUMO (eV)	0.00252	-0.0153	0.00858
Gap (eV)	0.3522	0.3087	0.3352

D'après les résultats du **Tableau 4**, nous pouvons voir clairement que BDE du Catéchol est inférieure à celle des deux autres molécules, ce qui prouve que le catéchol est la molécule la plus active. Nos résultats sont en bon accord avec les données expérimentales.

Nous avons aussi calculé les énergies des orbitales moléculaires frontières des composés étudiés. Rappelons que l'énergie de la HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital: l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) représente la capacité de donner un électron; Le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé. En effet, plus l'énergie de la HOMO est élevée, plus l'énergie d'ionisation est faible, et donc le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement.

Nos résultats montrent que l'énergie de la HOMO augmente avec l'augmentation du nombre de groupement hydroxyles. La valeur de l'énergie de la HOMO augmente de -0.35220 eV à -0.30407 eV en passant respectivement du phénol (un seul groupement OH) au catéchol (deux groupements OH).

Nous avons aussi considéré un autre paramètre énergétique dans notre étude, à savoir la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO (Gap **L-H**). Quand l'écart énergétique LUMO-HOMO est élevé, l'arrachement des électrons n'est pas facile, ce qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand ce gap énergétique est faible, il est facile d'enlever les électrons, ce qui rend la molécule molle et plus réactive.



**Figure 6.** Gap énergétique des composés phénoliques.

L'examen de la Figure précédente montre que la valeur du gap énergétique du catéchol est inférieure à celle du phénol et 2-méthylphénol, ce qui permet de déduire que ces deux dernières molécules sont plus stables, alors que le catéchol est le plus actif (plus facile à libérer son atome d'hydrogène).

## V. Références

- [1] M. Slavin, Z. Cheng, M. Luther, W. Kenworthy, L. Yu, *Food Chem*, (2009), 114, 20.
- [2] M.J. Li, L. Liu, Y. Fu, Q.X. Guo, *J. Mol. Struct: THEOCHEM*, (2007), 815, 1.
- [3] F. Erkoc, N. Keskin, S. Erkoc, *J. Mol. Struct: THEOCHEM*, (2003), 625, 87.
- [4] Z.A. Velkov, Y.Z. Velkov, B.T. Galunska, *European J. Med. Chem*, (2009), 354, 1.
- [5] M. Leopoldini, F. Rondinelli, N. Russo, M. Toscano, *J. Agric. Food Chem*, (2010), 58, 8862.
- [6] C.G. Justino, A.J.S.C. Vieira, *J. Mol. Model*, (2009), 55, 146.
- [7] J.Y. Feng, Z. Q. Liu, *J. Agric. Food Chem*, (2009), 57, 11041.
- [8] H.Y. Zhang, Y.M. Sun, X.L. Wang, *J. Chem. Eur*, (2003), 9, 502.
- [9] H.Y. Zhang, H.F. Ji, *New J. Chem*, (2006), 30, 503.
- [10] V.B. Luzhkov, *Chem. Phys*, (2005), 211, 314.
- [11] B. Rojano, J. Saez, G. Schinella, J. Quijano, E. Vélez, A. Gil, R. Notario, *J. Mol. Struct: THEOCHEM*, (2008), 1, 877.
- [12] L. Estévez, R.A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A*, (2008), 112, 10614.
- [13] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčin, *J. Mol. Struct: THEOCHEM*, (2010), 25, 952.
- [14] J.E. Bartmess, *J. Phys. Chem.* (1994), 98, 6420.
- [15] M. Gerhards, C. Unterberg, S. Schumm, *J. Chem. Phys*, (1999), 111, 7966.
- [16] J. Wolff, R. Wortmann, *Advances Phys. Organic Chem*, (1999), 32, 121.
- [17] P. Mulder, H.-G. Korth, D.A. Pratt, G.A. DiLabio, L. Valgimigli, G.F. Pedulli, K.U. Ingold, *J. Phys. Chem. A*, (2005), 109, 2647.
- [18] G. A. DiLabio, P. Mulder, *Chem. Phys. Lett*, (2006), 417, 566.

## *Conclusion générale*

## Conclusion générale

Nous avons effectué, dans ce mémoire, des calculs théoriques sur l'activité antioxydante de trois composés phénoliques via le code de calcul GAUSSIAN 09. Les composés choisis sont:

- Le phénol
- Le catéchol
- Le 2-méthylphénol

Les travaux théoriques réalisés ont permis d'étudier en détail, au niveau de la méthode PM6, les paramètres structuraux (longueurs des liaisons et angles) et thermodynamiques de quelques molécules phénoliques.

Pour étudier l'activité antioxydante de la molécule mère ArOH, nous avons utilisé trois mécanismes réactionnels: le HAT (Transfert d'un atome d'hydrogène), le SET-PT (Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton) ou bien le SPLET (Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron). Ces mécanismes se produisent pour former un radical du composé phénolique ArO<sup>•</sup>, et un atome d'hydrogène H<sup>•</sup> et par conséquent les radicaux libres se neutralisent en captant l'atome d'hydrogène dégagé. A partir des valeurs des enthalpies trouvées, il a été montré que le HAT représente le mécanisme de transfert le plus probable à se réaliser dans l'état gazeux, pour les trois molécules proposées, car les valeurs de la BDE calculées sont moins énergétiques que IP et PA.

En effet, le grand pouvoir antioxydant du composé 2 (le catéchol) est justifié par le fait qu'il lui correspond la plus faible valeur de la BDE c'est-à-dire la formation la moins énergétique et la plus facile du radical ArO<sup>•</sup> et donc c'est la molécule la plus active.

Le calcul de fréquence nous a permis de représenter le spectre de vibration infrarouge (IR) des trois molécules étudiées, qui montre la variation de l'intensité en fonction de la fréquence. Nous avons constaté que la liaison O-H vibre plus fortement que les autres liaisons.

La forme des orbitales moléculaires HOMO et LUMO de la molécule la plus active (catéchol), a montré que la HOMO qui possède une énergie de -0.324 eV est centrée principalement sur toute la structure moléculaire avec la contribution des deux groupements hydroxyles OH, dans une orbitale moléculaire de type  $\pi$ . Par contre, la LUMO est une orbitale de type  $\pi^*$ , son énergie est de -0.0154 eV, elle est aussi centrée sur tout le composé mais nous remarquons une légère densité sur l'un de ses groupements hydroxyles.

Nous avons remarqué aussi, que la valeur du gap énergétique |HOMO-LUMO| du catéchol est inférieure à celle du phénol et de 2-méthylphénol, ce qui permet de confirmer que le phénol et

le 2-méthylphénol sont plus stables, alors que le catéchol est le plus actif (plus facile à libérer son atome d'hydrogène).

D'après les travaux antérieurs, le pouvoir antioxydant d'un composé organique dépend du milieu dans lequel il se trouve. Nous comptons donc poursuivre ce travail, en étudiant l'activité antioxydante d'autres composés phénoliques, dans un solvant que nous simulerions en adoptant le modèle du continuum polarisable (PCM) en utilisant des méthodes théoriques plus performantes telles que la méthode M06 qui donne de très bons résultats pour ce genre de recherche.